

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-507673

(P2001-507673A)

(43)公表日 平成13年6月12日(2001.6.12)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード^{*}(参考)

C 0 7 D 211/52

C 0 7 D 211/52

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/451

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/00

11/06

11/06

25/00

25/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-520394
(86)(22)出願日 平成8年10月28日(1996.10.28)
(85)翻訳文提出日 平成11年4月23日(1999.4.23)
(86)国際出願番号 PCT/US96/16822
(87)国際公開番号 WO98/18761
(87)国際公開日 平成10年5月7日(1998.5.7)

(71)出願人 シェーリング コーポレイション
アメリカ合衆国 ニュージャージー
07033, ケニルワース, ギャロッピング
ヒル ロード 2000
(72)発明者 レイチャード, グリゴリー エイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー
07950, モリス プレインズ, パハマ
ロード 4
(72)発明者 アスラニアン, ロバート ジー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー
07866, ロックアウエイ, フィリップ ド
ライプ 144
(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニューロキニンアンタゴニストとしての置換アリールアルキルアミン

(57)【要約】

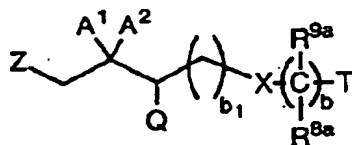
構造式(I)により表わされる化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩が開示されており、ここで: A¹は、-CH₂R⁶、-OR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-S(O)₁₋₃、-(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-OR⁶、-(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷)または-(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-S(O)₁₋₃であり、そしてA²は、Hであるか、またはA¹およびA²は、一緒になって、=O、=C(R⁶)(R⁷)、=NOR⁶または=Sである; Qは、フェニル、ナフチル、-SR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-OR⁶またはヘテロアリールである; Tは、H、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは架橋シクロアルキルである; bは、0、1または2である; b₁は、1または2である; Xは、結合、-C(O)-、-O-、-NR⁶-、-S(O)₁₋₃、-N(R⁶)C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)NR⁶-、-OC(=S)NR⁶-、-N(R⁶)C(=S)O-、-C(=NOR⁶)-、-S(O)₁₋₃N(R⁶)-、-N(R⁶)S(O)₁₋₃、-N(R⁶)C(O)O-または-OC(O)-である; R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、フェニルまたはベンジルである; またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、環を形成する; R⁸およびR⁹は、独立して、R⁸または-OR

⁶である; Zは、必要に応じて置換した(H)であり、ここで、gは、0~3であり、そしてhは、1~4であるが、但し、hおよびgの合計は、1~7である; ここで、これらのアリール基、フェニル基、ベンジル基、ナフチル基、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロアリール基は、必要に応じて、置換されている。上記化合物、および上記化合物を含有する薬学的に受容可能な薬学的組成物を用いて、喘息、咳、気管支痙攣、炎症性疾患および胃腸障害を処置する方法が、開示されている。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

1. 以下の構造式により表わされる化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩：



ここで：

A₁は、-CH₂R⁶、-OR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-S(O)_eR¹³、-(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-OR⁶、-(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷)または-(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-S(O)_eR¹³であり、そしてA₂は、Hであるか、またはA₁およびA₂は、一緒になって、=O、=C(R⁶)(R⁷)、=NOR⁶または=Sである；

Qは、R⁵-フェニル、R⁵-ナフチル、-SR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-OR⁶またはR⁵-ヘテロアリールである；

Tは、H、R⁴-アリール、R⁴-ヘテロシクロアルキル、R⁴-ヘテロアリール、R⁴-シクロアルキルまたはR¹⁰-架橋シクロアルキルである；

bは、0、1または2である；

b₁は、1または2である；

Xは、結合、-C(O)-、-O-、-NR⁶-、-S(O)_e-、-N(R⁶)C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)NR⁶-、-OC(=S)NR⁶-、-N(R⁶)C(=S)O-、-C(=NOR⁶)-、-S(O)₂N(R⁶)-、-N(R⁶)S(O)₂-、-N(R⁶)C(O)O-または-OC(O)-である；

R⁴およびR⁵は、独立して、H、ハロゲン、-OR⁶、-OC(O)R⁶、-OC(O)N(R⁶)(R⁷)、-N(R⁶)(R⁷)、C₁₋₆アルキル、-CF₃、-C₂F₅、-COR⁶、-CO²R⁶、-CON(R⁶)(R⁷)、-S(O)_eR¹³、-CN、-OCF₃、-NR⁶CO₂R¹⁶、-NR⁶COR⁷、-NR⁸CON(R⁶)(R⁷)、R¹⁵-フェニル、R¹⁵-ベンジル、NO₂、-N(R⁶)S(O)₂R¹³または-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)からなる群から別個に選択した1個～3個の置換基である；または隣接するR⁴置換基または隣接するR⁵置換基は、-O-CH₂-O-基を形成できる；そしてR⁴はま

た、R¹⁵-ヘテロアリールであり得る；

R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}およびR¹³は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキル、R¹⁵-フェニルおよびR¹⁵-ベンジルからなる群から選択される；またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素と一緒に、5~6員環を形成し、ここで、0個、1個または2個の環メンバーは、-O-、-S-および-N(R¹⁹)-からなる群から選択される；

R⁹およびR^{9a}は、独立して、R⁶および-OR⁶からなる群から選択されるが、但し、R⁹がOHのとき、Xは、結合、-C(O)-、-N(R⁶)C(O)-または-C(=NOR⁶)-である；

R¹⁰は、独立して、HおよびC₁~C₆アルキルからなる群から選択される；

R¹⁵は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルキルチオ、ハロゲン、-CF₃、-C₂F₅、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、-S(O)_eR¹⁰、-CN、-N(R¹⁰)COR¹⁰、-N(R¹⁰)CON(R¹⁰)₂および-NO₂からなる群から別個に選択した1個~3個の置換基である；

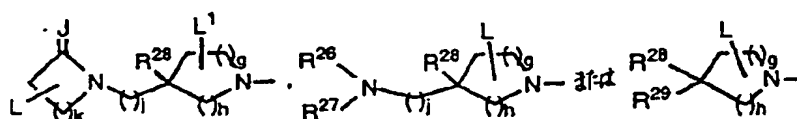
R¹⁶は、C₁~C₆アルキル、R¹⁵-フェニルまたはR¹⁵-ベンジルである；

R¹⁹は、H、C₁~C₆アルキル、-C(O)N(R¹⁰)₂、-CO₂R¹⁰、-(C(R⁸)(R⁹))_f-CO₂R¹⁰または-(C(R⁸)(R⁹))_u-C(O)N(R¹⁰)₂である；

fは、1~6である；

uは、0~6である；

Zは、



である；

fは、1~6である；

gおよびjは、独立して、0~3である；

hおよびkは、独立して、1~4であるが、但し、hおよびgの合計は、1~7である；

Jは、2個の水素原子、=O、=S、=NR⁹または=NOR⁶である；

LおよびL¹は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、-CH₂-シクロアルキル、R¹⁵-ベンジル、R¹⁵-ヘテロアリール、-C(O)R⁶、-(CH₂)_m-OR⁶、-(CH₂)_m-N(R⁶)(R⁷)、-(CH₂)_m-C(O)-OR⁶および-(CH₂)_m-C(O)N(R⁶)(R⁷)からなる群から選択される；

mは、0~4であるが、但し、jが0のとき、mは、1~4である；

R²⁵は、H、C₁~C₆アルキル、-CN、R¹⁵-フェニルまたはR¹⁵-ベンジルである；

R²⁶およびR²⁷は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、R⁴-アリールおよびR⁴-ヘテロアリールからなる群から選択される；またはR²⁶は、H、C₁~C₆アルキル、R⁴-アリールまたはR⁴-ヘテロアリールであり、そしてR²⁷は、-C(O)R⁶、-C(O)-N(R⁶)(R⁷)、-C(O)(R⁴-アリール)、-C(O)(R⁴-ヘテロアリール)、-SO₂R¹³または-SO₂-(R⁴-アリール)である；

R²⁸は、H、-(C(R⁶)(R¹⁹))_l-Gまたは-(C(R⁶)(R⁷))_v-G²である；

tおよびvは、0、1、2または3であるが、但し、jが0のとき、tは、1、2または3である；

R²⁹は、H、C₁~C₆アルキル、-C(R¹⁰)₂S(O)_eR⁶、R⁴-フェニルまたはR⁴-ヘテロアリールである；

Gは、H、R⁴-アリール、R⁴-ヘテロシクロアルキル、R⁴-ヘテロアリール、R⁴-シクロアルキル、-OR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CON(R⁷)(R⁹)、-S(O)_eR¹³、-NR⁶CO₂R¹⁶、-NR⁶COR⁷、-NR⁸CON(R⁶)(R⁷)、-N(R⁶)S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)、-OC(O)R⁶、-OC(O)N(R⁶)(R⁷)、-C(=NOR⁸)N(R⁶)(R⁷)、-C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷)、-N(R⁸)C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷)、-CN、-C(O)N(R⁶)OR⁷または-C(O)N(R⁹)-(R⁴-ヘテロアリール)であるが、但し、nが1でありuが0のとき、またはR⁹が-OR⁶のとき、Gは、-OHまたは-N(R⁶)(R⁷)ではない；

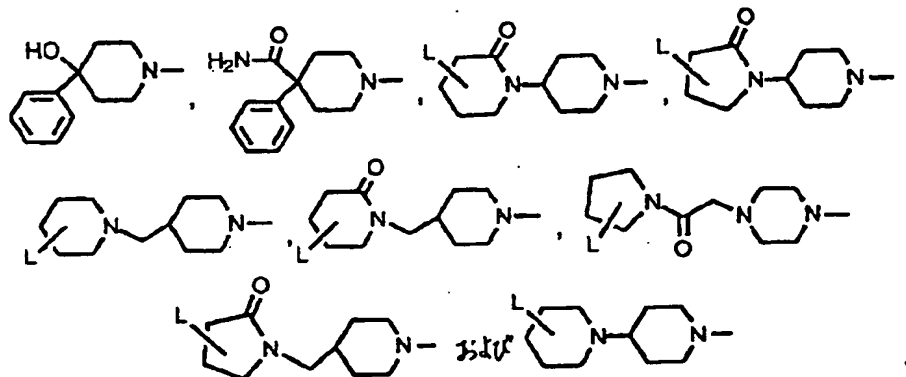
G²は、R⁴-アリール、R⁴-ヘテロシクロアルキル、R⁴-ヘテロアリール、R⁴-シクロアルキル、-COR⁶、-CO₂R¹⁶、-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)または-CON(R⁶)(R⁷)である。

2. Xが、-O-、-NR⁶-、-N(R⁶)C(O)-、-OC(O)NR⁶-または-N(R⁶)C(O)O-である、請求項1に記載の化合物。

3. A¹が、-OR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-S(O)_eR¹³または-(C(R⁶)(R⁷))_{1~6}-N(R⁶)(R⁷)

であり、そしてA²がHであるか、またはA¹およびA²が、一緒になって、=O、=C(R⁶) (R⁷)または=NOR⁶である、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物。

4. Tが、R⁴-アリールまたはR⁴-ヘテロアリールであり、Qが、R⁵-フェニル、R⁵-ナフチルまたはR⁵-ヘテロアリールであり、そしてZが、以下からなる群から選択される、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物：



5. bが0または1であり、b 1が1であり、Xが、-NR⁶-または-N(R⁶)C(O)-であり、R^{8a}およびR^{9a}が、独立して、水素、ヒドロキシアルキルおよびアルコキシアルキルからなる群から選択され、Tが、C₁~C₆アルキル、ハロゲノ、-CF₃およびC₁~C₆アルコキシからなる群から選択した2個の置換基で置換したフェニルであり、そしてQが、ハロゲノ、ナフチルまたはベンゾチエニルで二置換したフェニルである、請求項1、2、3または4のいずれか一項に記載の化合物。

6. 以下である、請求項1に記載の化合物：

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-2-(4-メトキシフェニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-2-フェニルブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[2-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-2-(4-メチルフェニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド；

1,1-ジメチルエチル-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)ブチル]カーバメート；

1,1-ジメチルエチル-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-3-メトキシブチル]カーバメート；

N-[2-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-3-メトキシブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-メトキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-3-メトキシブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-3-オキソブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-3-(メトキシイミノ)ブチル]-N-メチルベンズアミド；あるいは

N-[3-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド；

N-[3-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-2-フェニルブチル]-N-メチルベンズアミド；

α -[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル]-

4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンエタノール；または

1-[2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[メチル(フェニルメチル)アミノ]ブチル]-4-フェニル-4-ピペリジノール。

7. 薬学的に受容可能なキャリア中に、請求項1、2、3、4、5または6のいずれかに記載の化合物の有効量を含有する、薬学的組成物。

8. 請求項7に記載の組成物を調製する方法であって、該方法は、請求項1～6のいずれかに記載の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアと混合する工程を

包含する。

9. 喘息、咳、気管支痙攣、中枢神経系疾患、炎症性疾患および胃腸障害の処置用の医薬を調製するための、請求項1～6のいずれかに記載の化合物の使用。

10. 喘息、咳、気管支痙攣、中枢神経系疾患、炎症性疾患および胃腸障害を処置する方法であって、該方法は、請求項1～6のいずれかに記載の化合物の有効量を、このような処置を必要とする哺乳動物に投与する工程を包含する。

【発明の詳細な説明】

ニューロキニンアンタゴニストとしての置換アリールアルキルアミン

発明の分野

本発明は、タキキニンレセプターのアンタゴニストとして、特に神経ペプチド、ニューロキニン1レセプター(NK₁)および/またはニューロキニン2レセプター(NK₂)および/またはニューロキニン3(NK₃)レセプターのアンタゴニストとして有用な、置換アリールアルキルアミンの属に関する。

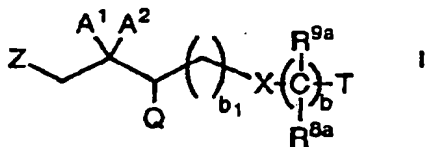
ニューロキニンレセプターは、哺乳類の神経系および循環器系および末梢組織に存在し、ゆえに様々な生物学的プロセスに関係がある。したがってニューロキニンレセプターアンタゴニストは、様々な哺乳類の病状の処置または予防に有用であると思われる。たとえば喘息、咳、気管支痙攣、関節炎のような炎症、片頭痛およびてんかんのような中枢神経系の症状、痛覚、およびクローン病のような様々な胃腸疾患である。

特に、NK₁レセプターは微小血管漏出および粘液分泌に関係しているとの報告がなされており、またNK₂レセプターは平滑筋収縮に関係しているため、NK₁およびNK₂レセプターアンタゴニストは喘息の処置および予防に特に有用である。

NK₁およびNK₂レセプターアンタゴニストはいくつか以前に公開されている。アリールアルキルアミンは1994年9月27日に発行された米国特許第5,350,852号に開示され、およびスピロ置換アザ環(azacycles)は1994年12月22日に公開されたW 094/29309号に発表された。

発明の要旨

本発明の化合物は、式 I により表わされるか、またはそれらの薬学的に受容可能な塩である：



ここで：

A¹は、 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^7))_{1-6}-\text{OR}^6$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_{1-6}-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ または $-(\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7))_{1-6}-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{13}$ であり、そしてA²は、Hであるか、またはA¹およびA²は、一緒になって、 $=\text{O}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $=\text{NOR}^6$ または $=\text{S}$ である；

Qは、R⁵-フェニル、R⁵-ナフチル、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{OR}^6$ またはR⁵-ヘテロアリールである；

Tは、H、R⁴-アリール、R⁴-ヘテロシクロアルキル、R⁴-ヘテロアリール、R⁴-シクロアルキルまたはR¹⁰-架橋シクロアルキルである；

bは、0、1または2である；

b₁は、1または2である；

Xは、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^6)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ または $-\text{OC}(\text{O})-$ である；

R⁴およびR⁵は、独立して、H、ハロゲノ、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、C_{1~6}アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、R¹⁵-フェニル、R¹⁵-ベンジル、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ からなる群から別個に選択した1個~3個の置換基である；または隣接するR⁴置換基もしくは隣接するR⁵置換基は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基を形成し得る；そしてR⁴はまた、R¹⁵-ヘテロアリールであり得る；

R⁶、R⁷、R⁸、R^{8a}およびR¹³は、独立して、H、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}アルコキシ-C_{1~6}アルキル、R¹⁵-フェニルおよびR¹⁵-ベンジルからなる群から選択される；またはR⁶およびR⁷は、それらが結合

している窒素と一緒に、5~6員環を形成し、ここで、0個、1個または2個の環メンバーは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ からなる群から選択される；

R⁹およびR^{9a}は、独立して、R⁶および $-\text{OR}^6$ からなる群から選択されるが、但し、R⁹がOHのとき、Xは、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(=\text{NOR}^6)-$ である；

R¹⁰は、独立して、HおよびC_{1~6}アルキルからなる群から選択される；

R^{15} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})COR^{10}$ 、 $-N(R^{10})CON(R^{10})_2$ および $-NO_2$ からなる群から別個に選択した1個～3個の置換基である；

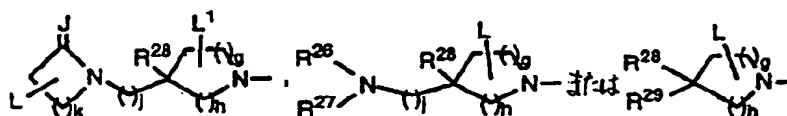
R^{16} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 R^{15} -フェニルまたは R^{15} -ベンジルである；

R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-(C(R^8)(R^9))_f-CO_2R^{10}$ または $-(C(R^8)(R^9))_u-C(O)N(R^{10})_2$ である；

f は、1～6である；

u は、0～6である；

z は、



である；

f は、1～6である；

g および j は、独立して、0～3である；

h および k は、独立して、1～4であるが、但し、 h および g の合計は、1～7である；

J は、2個の水素原子、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^9$ または $=NOR^6$ である；

L および L^1 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $-CH_2$ -シクロアルキル、 R^{15} -ベンジル、 R^{15} -ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_m-OR$

6 、 $-(CH_2)_m-N(R^6)(R^7)$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-OR^6$ および $-(CH_2)_m-C(O)N(R^6)(R^7)$ からなる群から選択される；

m は、0～4であるが、但し、 j が0のとき、 m は、1～4である；

R^{25} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 R^{15} -フェニルまたは R^{15} -ベンジルである；

R^{26} および R^{27} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^4 -アリールおよび R^4 -ヘテロアリールからなる群から選択される；または R^{26} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R^4 -

アリールまたはR⁴-ヘテロアリールであり、そしてR²⁷は、-C(O)R⁶、-C(O)-N(R⁶)(R⁷)、-C(O)(R⁴-アリール)、-C(O)(R⁴-ヘテロアリール)、-SO₂R¹³または-SO₂-(R⁴-アリール)である；

R²⁸は、H、-(C(R⁶)(R¹⁹))_t-Gまたは-(C(R⁶)(R⁷))_v-G²である；

tおよびvは、0、1、2または3であるが、但し、jが0のとき、tは、1、2または3である；

R²⁹は、H、C₁~C₆アルキル、-C(R¹⁰)₂S(O)_eR⁶、R⁴-フェニルまたはR⁴-ヘテロアリールである；

Gは、H、R⁴-アリール、R⁴-ヘテロ-シクロアルキル、R⁴-ヘテロアリール、R⁴-シクロアルキル、-OR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CON(R⁷)(R⁹)、-S(O)_eR¹³、-NR⁶CO₂R¹⁶、-NR⁶COR⁷、-NR⁸CON(R⁶)(R⁷)、-N(R⁶)S(O)₂R¹³、-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)、-OC(O)R⁶、-OC(O)N(R⁶)(R⁷)、-C(=NOR⁸)N(R⁶)(R⁷)、-C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷)、-N(R⁸)C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷)、-CN、-C(O)N(R⁶)OR⁷または-C(O)N(R⁹)-(R⁴-ヘテロアリール)であるが、但し、nが1でありuが0のとき、またはR⁹が-OR⁶のとき、Gは、-OHまたは-N(R⁶)(R⁷)ではない；そして

G²は、R⁴-アリール、R⁴-ヘテロシクロアルキル、R⁴-ヘテロアリール、R⁴-シクロアルキル、-COR⁶、-CO₂R¹⁶、-S(O)₂N(R⁶)(R⁷)または-CON(R⁶)(R⁷)である。

Xが-O-、-NR⁶-、-N(R⁶)C(O)-、-OC(O)NR⁶-または-N(R⁶)C(O)Oである式Iの化合物は、好ましい。Xが、-NR⁶-または-N(R⁶)C(O)-である式Iの化合物は、さらに好ましい。Xが、-NR⁶-または-N(R⁶)C(O)-のとき、bが0または1である化合物もまた、好ましい。b₁が1である化合物もまた、好ましい。Tは、好ましく

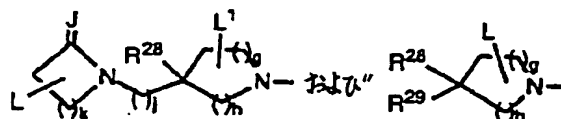
は、R⁴-アリールまたはR⁴-ヘテロアリールであり、R⁴-アリール、特に、R⁴-フェニルは、さらに好ましい。R^{8a}およびR^{9a}が、独立して、水素、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルである化合物もまた、好ましく、水素は、さらに好ましい。R^{8a}およびR^{9a}が、それぞれ、水素であり、Xが、-NR⁶-または-N(R⁶)C(O)-である化合物は、特に好ましい。Tは、R⁴-アリールであり、そしてR⁴は、C₁~C₆アルキル、ハロゲノ、-CF₃およびC₁~C₆アルコキシから選択した2個の置換基である。TがR⁴-ヘテロアリールのとき、好ましい定義には、R⁴-ピリジニルが含ま

まれる。

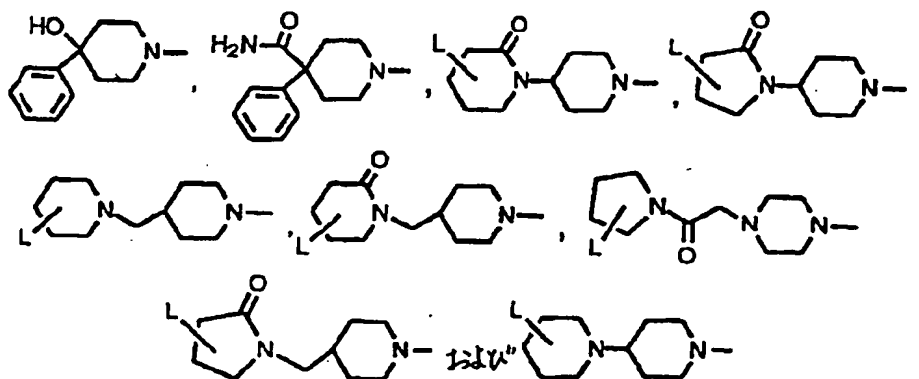
QがR⁵-フェニル、R⁵-ナフチルまたはR⁵-ヘテロアリールである化合物もまた、好ましい；Qの特に好ましい定義は、R⁵-フェニル(ここで、R⁵は、好ましくは、2個のハロゲン置換基である)、およびベンゾチエニルである。

A¹が、-OR⁶、-N(R⁶)(R⁷)、-S(O)₂R¹³または-(C(R⁶)(R⁷))_{1~6}-N(R⁶)(R⁷)であり、そしてA²がHである式 I の化合物は、好ましい；A¹およびA²が、一緒になって、=O、=C(R⁶)(R⁷)または=NOR⁶である化合物もまた、好ましい。

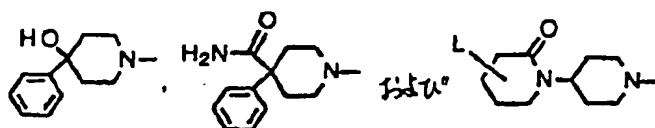
Zの好ましい定義には、



があり、以下の基は、さらに好ましい：



以下のZ基は、さらに好ましい：



本発明はまた、喘息、咳、気管支痙攣、炎症性疾患(例えば、関節炎)、中枢神経系症状(例えば、片頭痛およびてんかん)、痛覚、および種々の胃腸疾患(

例えば、クローン病)の処置における式Iの化合物の使用に関する。

他の局面において、本発明は、式Iの化合物を薬学的に受容可能なキャリア中に含む、薬学的組成物に関する。本発明はまた、喘息、咳、気管支痙攣、炎症性疾患(例えば、関節炎)、片頭痛、痛覚、および種々の胃腸疾患(例えば、クローン病)の処置における上記薬学的組成物の使用に関する。

発明の詳細な説明

本明細書において使用されるように、用語「アルキル」は、直鎖または分岐鎖のアルキル鎖である。「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子のアルキル鎖を意味し、そして同様に低級アルコキシは、1～6個の炭素原子のアルコキシを意味する。

「アリアル」は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、アントラセニルまたはフルオレニルを意味する。

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨード原子を意味する。

「ヘテロシクロアルキル」は、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびピペラジンである。R⁴-ヘテロシクロアルキルは、置換可能な環炭素原子がR⁴置換基を有するこのような基を意味する。

「ヘテロアリアル」は、5員から10員の単芳香環またはベンゾ縮合芳香環であって、-O-、-S-および-N=からなる群から独立して選択される1個から4個のヘテロ原子を含むものを意味するが、ただしこの環は隣接酸素および/またはイオウ原子を含まない。単環ヘテロアリアル基の例は、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアゾリルである。ベンゾ縮合ヘテロアリアル基の例は、インドリル、キノリル、ベンゾチエニル(すなわち、チアナフテニル)、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリルおよびベンゾフラザニルである。窒素含有ヘテロアリアル基のN-オキシドもまた包含される。全ての位置異性体(例えば、1-ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル

および4-ピリジル) が意図される。R⁴-ヘテロアリールは、置換可能な環炭素原子がR⁴置換基を有するこのような基を意味する。

R⁶およびR⁷置換基が環を形成し、そしてさらなるヘテロ原子が存在する場合には、この環は、隣接酸素原子および/またはイオウ原子または3個の隣接ヘテロ原子を含まない。そのように形成した典型的な環には、モルホリニル、ピペラジニルおよびピペリジニルがある。

上記の定義では、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹³およびR¹⁵のような可変部は、置換基の群から独立して選択されると言われているが、これは、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹³およびR¹⁵が独立して選択されるという意味だけでなく、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹³またはR¹⁵の可変部が1分子中に1回より多く現れる場合、これらの事象は独立して選択されることも意味する(例えば、R⁴が-OR⁶であり、ここで、R⁶がメチルである場合、Xは、-N(R⁶)-であり得、ここで、R⁶は、エチルとなる)。同様に、R⁴およびR⁵は置換基の群から独立して選択でき、そして1個より多いR⁴

およびR⁵が存在する場合、その置換基は独立して選択される；当業者は、置換基の大きさおよび性質が、存在し得る置換基の数に影響することを認識する。

本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有し得、従って、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび回転異性体を包含する全ての異性体が、本発明の一部として意図される。本発明は、純粋形態および混合物(ラセミ混合物を包含する)の両方のd異性体およびl異性体を包含する。異性体は従来技術を用いて、光学的に純粋な出発物質または光学的に富化された出発物質を反応させることによって、または式Iの化合物の異性体を分離することによって、調製され得る。

当業者は、式Iの化合物うちのいくつかは、1つの異性体が他の異性体よりも高い薬理学的活性を示すことを理解する。

本発明の化合物は、有機酸および無機酸と薬学的に受容し得る塩を形成し得る、少なくとも1つのアミノ基を有している。塩の形成に適した酸の例として、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、お

本発明の化合物には酸性のものもある（それらはカルボキシル基を有している化合物である）。これらの化合物は、無機塩基および有機塩基と薬学的に受容し得る塩を形成する。こうした塩の例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、金および銀塩が挙げられる。アンモニア、アルキルアミン類、ヒドロキシアルキルアミン類、N-メチルグルカミンといった、薬学的に受容し得るアミンと形成した塩も含まれる。

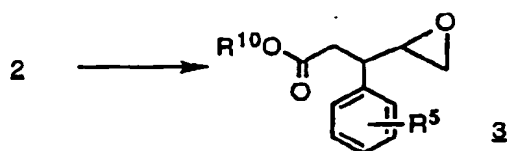
種々の化合物を調製する典型的な手順を示す；当業者は他の手順も応用できること、および、その手順を適切に改良することにより、式 I の範囲内の他の化合物も調製可能であることがわかる。

Xが、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^6)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{OC}(\text{O})-$ であり、Qが、 R^5 フェニルであり、bが、1または2であり、そして残りの可変部が、上で定義したものと同じである式Iの化合物は、以下に示す反応スキームによって調製できる。：

工程 1 では、化合物 1 (ここで、R⁵は、上で定義したものと同一である) を、有機

溶媒(例えば、 CH_3CN 、THFまたはDMF)中にて、 $0\sim 25^\circ\text{C}$ の範囲の温度で、ハロゲン化剤(例えば、 I_2 またはN-ブロモスクシンイミド)で処理して、ハロラクトン 2を得る。

工程 2 :

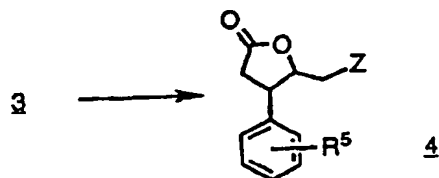


工程 2 では、化合物 2 を、アルコール R^{10}OH (ここで、 R^{10} は、好ましくは、メチルである) に溶解する。塩基(例えば、 CS_2CO_3 または Na_2CO_3) を添加し、この混合物を、 $0\sim 50^\circ\text{C}$ の温度範囲で攪拌して、エポキシド 3 を得る。

他方、1 の低級アルキルエステルを、適切なエポキシ化剤(例えば、ジメチルジ

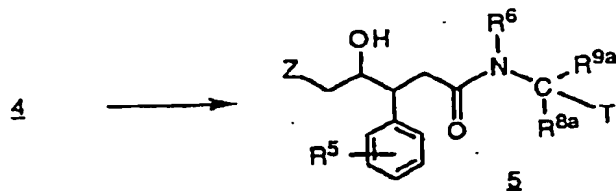
オキシランまたは *m*-CPBA) によりエポキシ化して、式 3 の化合物を得ることもできる。

工程 3 :



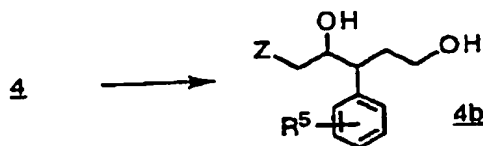
工程 3 では、エポキシド 3 のアルコール(例えば、 CH_3OH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、またはさらに好ましくは、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 溶液を、 $0\sim 90^\circ\text{C}$ で、第二級アミン Z 求核試薬(ここで、 R^4 は、上で定義したものと同一である) で処理して、ラクトン 4 を得る：

工程 4 :



Xが $-C(O)N(R^6)-$ であり b_1 が1である化合物については、ラクトン4を、アルコール(例えば、 CH_3OH , CH_3CH_2OH 、またはさらに好ましくは、 CF_3CH_2OH)中にて、 $0 \sim 90^\circ C$ で、対応するジアルキルアミン $-N(R^6)C(R^{9a})(R^{8a})-T$ (dialkylamine- $N(R^6)C(R^{9a})(R^{8a})-T$)で処理して、アミド5を得る。式5の化合物は、適切な試薬(例えば、ピリジニウムジクロメート、Dess Martin試薬、Jones試薬、TPAP)を用いる酸化またはSwern酸化により、対応するケト化合物(ここで、 A^1 および A^2 は、一緒になって、 $=O$ である)に転換できる；このケト化合物を、ピリジン中にて、 $23^\circ C \sim 80^\circ C$ で、ヒドロキシアミンまたは適切なアルコキシルアミンで処理することにより、このケト化合物を、対応するオキシム(A^1 および A^2 は、一緒になって、 $=NOR^6$ である)に転換する。従って、当業者に公知の標準ウィッティヒ化学反応により、各個のケト化合物から、対応するオレフィン(A^1 および A^2 が、一緒になって、 $=C(R^6)(R^7)$ である化合物)が調製できる。

工程4a:



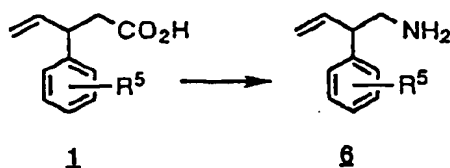
Xが、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_e-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-OC(=S)NR^6-$ 、 $-C(=NOR^6)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ または $-OC(O)-$ であり、そして b_1 が2である化合物については、 $-78^\circ C \sim 80^\circ C$ の範囲の温度を用いて、ラクトン4を、適切な還元剤(例えば、Dibal-H、LAH、 $LiBH_4$ または $NaBH_4$)で処理して、対応するジオール4bを得る。反応性基の適切な保護を用いて、式4bの化合物は、適切な官能基交換またはその末端アルコール基の官能化により、Xが、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_e-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-OC(=S)NR^6-$ 、 $-C(=NOR^6)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ または $-OC(O)-$ である化合物に転換できる。対応するケト化合物(A^1 および A^2 が、一緒になって、 $=O$ である化合物)は、適切な試薬(例えば、ピリジニウムジクロメート、Dess Martin試薬、Jones試薬、TPAPまたはSwern酸化)を用いた酸化により、調製し得る；対応するオキシム(A^1 および A^2 が、一緒になって、 $=NOR^6$ である化合物)の合成は、このケト化合物を、ピリジン中にて

、23℃～80℃で、ヒドロキシルアミンまたは適切なアルコキシルアミンで処理することにより、行う。従って、当業者に公知の標準ウィッティヒ化学反応を用いることにより、各個のケト化合物から、対応するオレフィン(A¹およびA²が、一緒にあって、=C(R⁶)(R⁷)である化合物)を調製できる。

手順B:

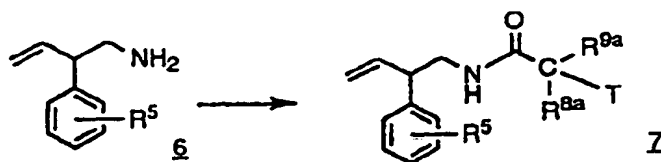
Xが、-NR⁶-、-NR⁶C(O)-、-N(R⁶)C(=S)O-、-N(R⁶)S(O)₂-、-N(R⁶)C(O)O-または-N(R⁶)C(O)N(R⁷)-であり、QがR⁵フェニルであり、b₁が1であり、そして残りの可変部が上で定義したものと同一である式Iの化合物は、以下に示す反応スキームによって調製できる。:

工程1:



工程1では、酸1を、Curtius転位に典型的な条件(例えば、適切な溶媒(例えば、t-ブタノール)中でのジフェニルホスホリルアジドおよび適切な塩基(例えば、トリエチルアミン(Et₃N))での処理)にかける。還流状態までの加熱、冷却および適切な精製(例えば、再結晶またはシリカゲルクロマトグラフィー)の後、化合物6の対応するN-Boc保護アミンを単離する。当業者に公知の標準的な条件(例えば、酸(例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸)での処理)によるこのN-Boc基の脱保護により、化合物6を得る。

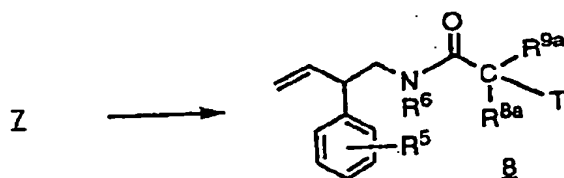
工程2:



工程2では、アミン6を、標準的な方法(例えば、アミン塩基存在下にて、不活性有機溶媒(例えば、CH₂Cl₂またはトルエン、好ましくはCH₂Cl₂)中で、-10～50

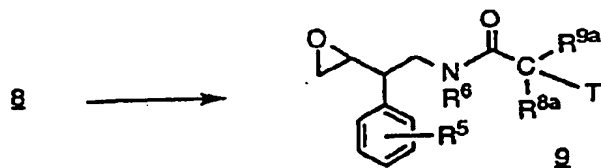
℃の温度で、式 $T-C(R^{8a})(R^{9a})COCl$ （ここで、 T 、 R^{8a} および R^{9a} は上で定義したものと同一である）酸クロリドで処理することにより、アシル化する。適切な塩基には、 $(CH_3)_3N$ 、 Et_3N およびピリジン、好ましくは、 Et_3N が挙げられる。他のアシル化剤（例えば、無水物）もまた、適切である。当業者に公知の他のカップリング法（例えば、EDCカップリング）もまた使用し得る。同様に、 X が、 $-N(R^6)S(O)_2-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ または $-N(R^6)C(O)N(R^7)-$ である化合物の調製には、このアミンを、それぞれ、適切なハロゲン化スルホニル、クロロホルメートまたはイソシアネートで処理する。

工程 3 :



工程 2 では、化合物 7 を、不活性有機溶媒（例えば、THF、エーテル、DMSO または DMF、好ましくは、THF）中にて、塩基（例えば、NaH または LDA）で処理する。得られるアニオンを、アルキル化剤 R^6L （ここで、 R^6 は、上で定義したものと同一であり、そして L は、適切な脱離基（例えば、Cl、Br、I、トリフレートまたはメシレート）である）で処理して、式 8 の生成物を得る。これらの反応は、典型的には、 $0 \sim 50^\circ C$ で進行する。

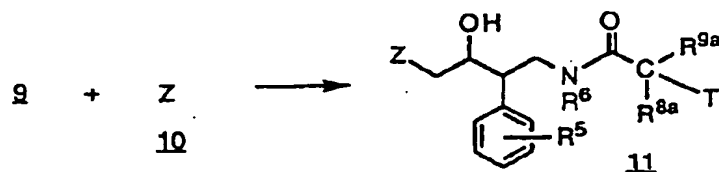
工程 4 :



工程 4 では、化合物 8 を、不活性有機溶媒（例えば、アセトン）中にて、 $0 \sim 30^\circ C$ の温度で、酸化剤（例えば、ジメチルジオキシラン）で処理することにより、エポキシド 9 に酸化する。他の適切な酸化剤（例えば、 m -CPBA）は、 CH_2Cl_2 のような溶媒中にて、使用できる。これらの条件で酸化を受けやすい部分の R^{9a} 、 R^{8a} および

Tには、適切な保護基が必要な場合がある。

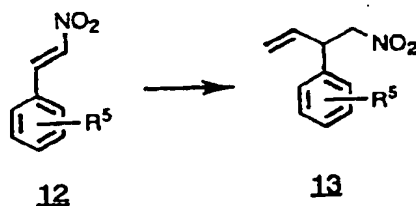
工程 5 :



工程 5 では、エポキシド 9 のアルコール (例えば、 CH_3OH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、またはさらに好ましくは、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 溶液を、 $0 \sim 90^\circ\text{C}$ で、上で定義した第二級アミン 10 求核試薬 10 で処理して、式 11 のアミノアルコールを得ることにより、式 9 のエポキシドを式 11 のアミンに転換する。式 11 の化合物は、手順 A で上で記述したように、対応するケト (A^1 および A^2 が、一緒になって、 $=\text{O}$ である化合物) に転換し、次いで、対応するオキシム (A^1 および A^2 が、一緒になって、 $=\text{NOR}^6$ である化合物) に転換できる。従って、当業者に公知の標準ウィットティヒ化学反応を使用して、これらのケト化合物から、対応するオレフィン (A^1 および A^2 が、一緒になって、 $=\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ である化合物) を調製し得る。

手順 C :

工程 1 :



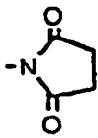
Xが、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^6)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ または $-\text{OC}(\text{O})-$ であり、そして b_1 が 1 である化合物については、ニトロオレフィン 12 を、適切な溶媒 (好ましくは、THF) 中、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ の温度範囲で、銅塩 (好ましくは、 CuCN) およびビニルマグネシウムブロミドの混合物に添加して、後処理 (workup) および適切な精製後、ニトロ生成物 13 を得る。この生成物は、第一級アミン 6 に還元され得るか、またはそのニトロ基は、標準Nef反

応を介して、対応するカルボン酸に変換され、次いで、当業者に公知の官能基変換を用いて、第一級アルコールに変換されてもよい。このような化合物は、適切な官能基交換またはその末端アルコール基の官能化により、Xが、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-OC(=S)NR^6-$ 、 $-C(=NOR^6)-$ 、 $-S(O)_2N(R^6)-$ または $-OC(O)-$ である化合物に転換できる。対応するケト化合物(すなわち、A¹およびA²が、一

緒になって、 $=O$ である化合物)は、適切な試薬(例えば、ピリジニウムジクロメート、Dess Martin試薬、Jones試薬、TPAPまたはSwern酸化)を用いた酸化により、調製し得る；対応するオキシム(すなわち、A¹およびA²が、一緒になって、 $=NOR^6$ である化合物)の合成は、このケト化合物を、ピリジン中にて、23℃～80℃で、ヒドロキシルアミンまたは適切なアルコキシルアミンで処理することにより、行う。従って、当業者に公知の標準ウィッティヒ化学反応を用いることにより、各個のケト化合物から、対応するオレフィン(A¹およびA²が、一緒になって、 $=C(R^6)(R^7)$ である化合物)を調製し得る。

上記プロセスに関与しない反応基は、反応後に標準的な方法で除去され得る通常の保護基で、反応の間、保護され得る。以下の表1は、一部の典型的な保護基を示す：

表 1

| 保護すべき基 | 保護すべき基および保護基 |
|------------------|---|
| -COOH | -COOアルキル, -COOベンジル, -COOフェニル |
| >NH | >NCOアルキル, >NCOベンジル, >NCOフェニル, >NCH ₂ OCH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃ , >NC(O)OC(CH ₃) ₃ , N-ベンジル, NSi(CH ₃) ₃ , NSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃ |
| -NH ₂ |  |
| -OH | -OCH ₃ , -OCH ₂ OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ , -OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃ , または -OCH ₂ フェニル |

式 I の化合物はNK₁および/またはNK₂および/またはNK₃レセプターのアンタゴニストであることが見出されており、したがってこれらのレセプターの活性によ

って引き起こされまたは悪化する症状の処置に有用である。

本発明はまた、式 I の化合物および薬学的に受容可能なキャリアからなる薬学的組成物にも関連している。本発明の化合物はカプセル剤、錠剤、散剤、薬包、懸濁液、または溶液のような通常の経口投与形態で、あるいは再構成用の溶液、懸濁液、または散剤のような注入可能な投与形態により投与され得る。薬学的組成物は周知の薬学的処方技術を用いて通常の賦形剤および添加剤により調製され得る。薬学的に受容可能な賦形剤および添加剤には無毒性で化学的に適用可能な充填剤、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、保存剤、酸化防止剤、潤滑剤、香味剤、増粘剤、着色剤、乳化剤などが含まれる。

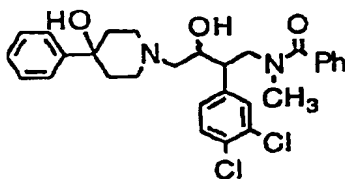
喘息、咳、気管支痙攣、炎症性疾患、偏頭痛、痛覚および胃腸不良の処置のための式 I の化合物の 1 日あたりの投与量は 1 日あたり約 0.1mg/体重kg から約 20mg/体重kg であり、望ましくは約 0.5mg/kg から約 15mg/kg である。したがって平均的な体重 70kg に対する投与量の範囲は 1 日あたり薬剤約 1mg から約 1500mg、より望

ましくは約50mgから約200mg、さらにより望ましくは1日あたり約50mgから約500mg/kgを1回または2～4回に分けて投与する。しかし厳密な投与量は臨床医が決定し、そして投与化合物の効力、患者の年齢、体重、症状および応答に依存する。

以下に出発物質および式 I の化合物の調製例を示す。

実施例 1

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド



工程 1 : 3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン酸(propeneoic acid) (100 g、

461mmol)の乾燥DMF (500mL)溶液を0℃まで冷却し、そしてCs₂CO₃ (100 g、307mmol、0.66当量)で処理する。得られた灰白色のスラリーを15分間攪拌し、次いで、注射器によって、CH₃I (33mL、530mmol、1.15当量)を添加する。1時間後、追加のDMF (250mL)を添加し、このスラリーを14時間攪拌し、そしてEtOAc (1.5L)と半飽和NaHCO₃水溶液 (500mL)の間で分配する。その有機層を分離し、その水層をEtOAc (1 L、500mL)で2回抽出する。合わせた有機層を、半飽和NaHCO₃水溶液 (500mL)および水 (5×500mL)で洗浄し、次いで、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮して、3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン酸メチル105.4 g (456mmol、99%)を淡褐色の針状物として得る。

工程 2 : 工程 1 の生成物 (15 g、65mmol)の乾燥THF (250mL)溶液を、大きな室温水浴で冷却状態に保ちつつ、30分間にわたって、Dibal-H (140mL、140mmol、2.15当量)で処理する。得られた溶液を23℃で30分間攪拌し、Et₂O (500mL)に注ぎ、水 (5 mL)、15% NaOH (5 mL)および水 (15mL)で処理する。5分間攪拌し、この混合物をEt₂O (200mL)で希釈し、そして15% NaOH (15mL)で処理する。MgSO₄を添加すると、無色の沈殿物が生じる。粗いガラスフリットで濾過することにより、その

アルミニウム塩を除去する。その固形物を Et_2O (1 L) で洗浄し、そしてこの濾液を真空中で濃縮することにより、3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン-1オール 13.2 g (65 mmol, 99%) を灰白色の固形物として得る。

工程 3 : 工程 2 の生成物 (13.2 g, 65 mmol) の CH_2Cl_2 (250 mL) 溶液を、0 °C で、ピリジン (7.89 mL, 97.5 mmol, 1.5 当量) およびジメチルアミノピリジン (397 mg, 3.25, 0.05 当量) で処理し、続いて、 CH_3COCl (6.48 mL, 74.75 mmol, 1.15 当量) で処理する。この混合物を 23 °C まで暖め、1 M HCl (100 mL) に注ぎ、そして得られた有機層を、再度、1 M HCl (100 mL) で洗浄し、続いて、水 (5 × 100 mL ; pH = 6.5 ~ 7) で洗浄する。その有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペン-1オールアセテート 15.4 g (62.9 mmol, 97%) を無色のオイルとして得る。

工程 4 : 工程 3 の生成物 (15 g, 61 mmol, トルエン (1 × 50 mL) との共沸蒸留により乾燥した) の乾燥 THF (250 mL) 溶液を、-78 °C で、クロロトリエチルシラン (20.2 mL, 120 mmol, 2.0 当量) で処理し、すぐ続いて、50 分間にわたって、添加

漏斗によって、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (183 mL, 91.5 mmol, トルエン中の 0.5 M を 1.5 当量) を添加する。この混合物を 23 °C まで暖め、そして 3 時間にわたって、還流状態まで加熱する。その溶液を一晚にわたって徐々に冷却し、次いで、飽和 NH_4Cl (150 mL) でクエンチする。得られた混合物を 3 時間にわたって激しく攪拌し、1 M HCl (150 mL) で処理し、次いで、 Et_2O (500 mL) で抽出する。その水層を Et_2O (400 mL) で抽出し、合わせた有機層を 5 % NaOH (300 mL) で洗浄し、そして 5 % NaOH (8 × 150 mL) で抽出する。合わせた水層を 5 °C まで冷却し、温度を 5 ~ 10 °C で維持して、濃 HCl (約 175 mL) で pH 1 まで注意深く酸性化する。この水層を CH_2Cl_2 (2 × 800 mL) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮して、淡い黄色のオイルとして、3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸 13.4 g (54.5 mmol, 89 %) を得る。

工程 5 : 工程 4 の生成物 (13.75 g, 56 mmol, トルエン (100 mL) で共沸蒸留することにより、乾燥した) の新たに蒸留した乾燥 t-ブタノール (250 mL) 溶液を、新たに蒸留した Et_3N (9.34 mL, 70 mmol, 1.25 当量) で処理し、続いて、ジフェニルホス

ホルルアジド(15.1mL、70mmol、1.25当量)で処理した。得られた溶液を、24時間にわたって、還流状態まで加熱し、冷却し、そして真空中で濃縮した。得られた生成物をトルエン(100mL)で処理し、濃縮し(2×)、ヘキサン:EtOAc(1:1)に溶解し、そしてヘキサン:EtOAc(1:1)(1L)で溶出するシリカゲル(4×10cm)のパッドで濾過する。その濾液を濃縮して、粗1,1-ジメチルエチル-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]カーバメート20.7gを得る。

工程6: 工程5の生成物(純度約88%のもの5.32g、14.8mmol)のCH₂Cl₂(100mL)溶液を、トリフルオロ酢酸(10mL)で処理し、そして23℃で2時間攪拌する。この混合物をヘプタン(50mL)で処理し、そして真空中で濃縮する。得られた粗生成物をヘキサン:EtOAc(1:1)に溶解し、そしてヘキサン:EtOAc(1:1)を充填したシリカゲルのパッド(4×10cm)に入れる。この充填物を同じ溶媒(1L)で洗浄し、次いで、CH₂Cl₂:CH₃OH(アンモニアで飽和)(9:1)(1.5L)で所望生成物を溶出する。この生成物を合わせて洗浄し、そして濃縮して、さらに精製することなく、次の工程で使用する粗アミン3.9gを得る。

工程7: 工程6の生成物(14.8mmol)のCH₂Cl₂(100mL)溶液を0℃まで冷却し、

そしてEt₃N(3.5mL、25.2mmol、1.5当量)および塩化ベンゾイル(2.1mL、17.6mmol、1.05当量)で処理する。10分後、この混合物をCH₂Cl₂で150mLまで希釈し、そして10%クエン酸水溶液(50mL)、水(50mL)および飽和NaHCO₃水溶液(50mL)で洗浄し、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、そして濃縮する。得られた粗灰白色固形物をヘキサン(40mL)で粉砕して、無色の固形物として、N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]ベンズアミド3.29g(10mmol、3工程にわたって68%)を得る。

工程8: NaH(鉱油中で68%のもの312mg、7.81mmol、10.25当量)のヘキサン懸濁液を、乾燥ペンタン(2×100mL)で洗浄し、乾燥THF(30mL)に懸濁し、そして23℃で、工程7の生成物(2.0g、6.25mmol)で処理する。得られた黄色の懸濁液を、23℃で20分間攪拌し、次いで、CH₃I(777μl、12.5mmol、2.0当量)を添加する。1時間後、この混合物を、ヘキサン:EtOAc(1:1)(500mL)を充填したシリカゲルのパッドに注ぎ、その濾液を濃縮して、淡黄色の液体として、N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]-N-メチルベンズアミド2.1g(6.25mmol、>99%)

を得る。

工程9： 工程8の生成物(2.1g、6.25mmol)の乾燥 CH_2Cl_2 (50mL)溶液を、新たに調製したジメチルジオキシランのアセトン溶液(アセトン中で約0.08Mのもの100mL)で処理する。この溶液を20時間攪拌し、真空中で濃縮し、トルエン(2×75mL)と共沸させ、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー(カラム；4×16cm；溶離液：ヘキサン：EtOAc(1：1))により精製して、無色のオイルとして、異性体A：(トランス)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキシラニルエチル]-N-メチルベンズアミド854mg(2.44mmol、39%)；および無色の固形物として、異性体B：(シス)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキシラニルエチル]-N-メチルベンズアミド1.04g(2.98mmol、48%)を得る(全収率87%)。

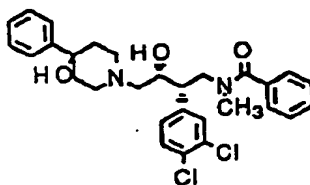
工程10： 工程9の異性体A(201mg、0.574mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(3ml)溶液を、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(508mg、2.87mmol、5当量)で処理する。得られた淡黄色の溶液を23℃で24時間攪拌し、真空中で濃縮し、トルエン(2×5ml)で共沸させ、そして濃縮する。得られた粗固形物を、シリカゲルクロマトグラフィー(カラム；2.5×18cm；溶離液：グラジエントCH

$_2\text{Cl}_2$ ： CH_3OH (アンモニアで飽和)(97：3)～(95：5))により精製して、無色の泡状物として、表題化合物302.8mg(0.574mmol、>99%)を得る。

HRMS (FAB, $\text{M}+\text{H}^+$): m/e 計算値 $[\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3]^+$:
527.1868, 実測値 527.1853.

実施例2～4の化合物は、実施例1に記述の方法と類似の方法により調製する。実施例3～4については、出発物質は、3-(4-メトキシフェニル)-4-ペンテン酸であり、これは、実施例1の工程2～4に記述の方法と類似の様式で、オクチル-3-(4-メトキシ)-2-プロペノートから調製される。

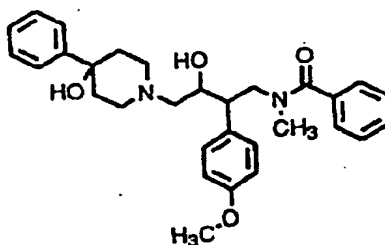
実施例2



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{29}H_{33}Cl_2N_2O_3]^+$: 527.1868, 実測値 527.1863.

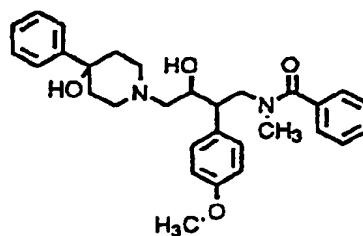
(図示した原子の空間的配置は、相対的である)。

実施例 3



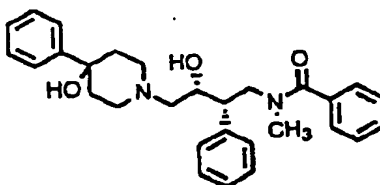
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{30}H_{36}N_2O_4]^+$: 489.2753, 実測値 489.2754.

実施例 4



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{30}H_{36}N_2O_4]^+$: 489.2753, 実測値 489.2735.

実施例 5



工程 1 : CuCN(3.3 g、36.6mmol、1.1当量)の乾燥THF懸濁液を、アルゴン下に、 -78°C まで冷却し、そして30分間にわたって、ビニルマグネシウムブロマイド(THF中の1 M溶液73.8mL、78mmol、2.2当量)で滴下処理する。この混合

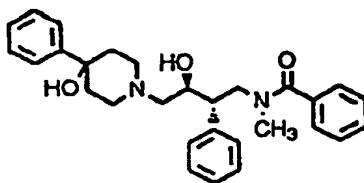
物を 0°C まで暖める。 0°C で10分間攪拌した後、その溶液を -20°C まで冷却し、10分間攪拌し、次いで、トランス- β -ニトロスチレン(5 g、33.5mmol)の乾燥THF(15mL)溶液を添加する。この懸濁液を1時間攪拌し、次いで、0.1M HCl/酢酸(600mL)の1 : 2混合物に注ぐ。得られた水相を CH_2Cl_2 (400mL)で抽出し、その有機層を水(2 \times 300mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、そして濃縮して、粗生成物7 gを得る。シリカゲルクロマトグラフィー(7 \times 16cm、溶離液 : ヘキサン/ CH_2Cl_2 (3 : 1)(1L)から(2 : 1)への勾配)により精製して、淡黄色の液体として、所望生成物2.5 g(14.1mmol、42%)を得る。

工程 2 : アルミニウム細片(5 g)を、1.5分間にわたって、2 % HgCl_2 水溶液(60mL)と共に振とうする。その水層をデカントし、その箔をエタノール(2 \times 50mL)で洗浄し、続いて、エーテル(2 \times 50mL)で洗浄し、そしてエーテル(50mL)/THF(30mL)に懸濁させる。工程 1 の生成物(2.5 g)を、THF(20mL)の溶液として添加する。水(5 mL)および CH_3OH (5 mL)を添加し、そしてこの懸濁液を 23°C で48時間攪拌する。得られた懸濁液をセライトのケーキ(10 \times 3.5cm)で濾過し、 CH_3OH ですすぐ。その濾液を濃縮して、淡黄色のオイルとして、2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニルアミン2.1 g(14.1mmol、 $>95\%$)を得る。

工程 3 : 実施例 1 の工程 7 ~ 10 に記述の手順と類似の手順で、工程 2 の生成物を使用して、表題化合物(シス異性体)を得る。

HRMS (FAB, $\text{M}+\text{H}^+$): m/e 計算値 $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 459.2648, 実験値 459.2643.

実施例 6

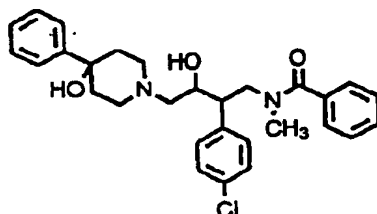


実施例 5 で記述の方法により調製したトランス異性体を単離する。

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{29}H_{35}N_2O_3]^+$:
459.2648, 実測値 459.2644.

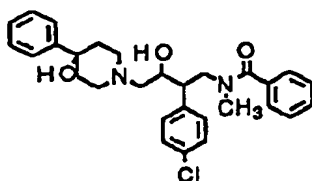
出発物質として4-クロロ-トランス- β -ニトロスチレンを用いて、実施例 5 で記述の様式と類似の様式で、実施例 7 および 8 (ジアステレオマー)を調製する。

実施例 7



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{29}H_{33}Cl_2N_2O_3]^+$: 493.2258, 実測値
493.2261.

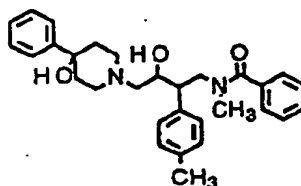
実施例 8



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{29}H_{33}ClN_2O_3]^+$: 493.2258, 実測値
493.2270.

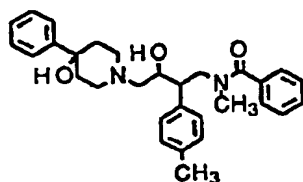
出発物質として4-メチル-トランス- β -ニトロスチレンを用いて、実施例 5 で記述の手順と類似の手順で、実施例 9 および 10 を調製した。

実施例 9



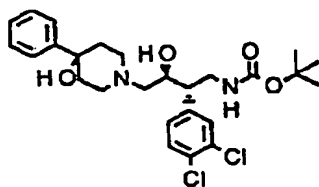
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{30}H_{36}N_2O_3]^+$: 473.2804, 実測値
473.2803.

実施例10



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{30}H_{36}N_2O_3]^+$: 473.2804, 実測値 473.2798.

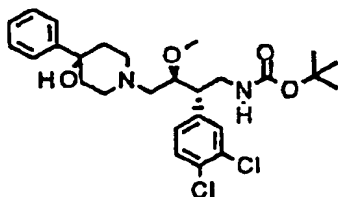
実施例11



出発物質として1,1-ジメチルエチル-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ブテニル]カーバメートを用いて、実施例1の工程9～10に記述の方法を行って、表題化合物を得る。

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_4]^+$: 509.1974, 実測値 509.1968.

実施例12



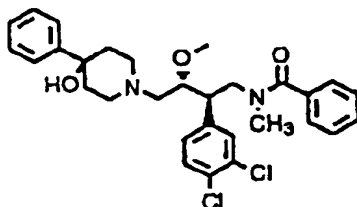
実施例1の工程8に記述の様式と類似の様式で実施例11の生成物を処理して、表題化合物を得る。

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{27}H_{36}Cl_2N_2O_4]^+$: 523.2130, 実測値 523.2136.

実施例13、14および15は、実施例1の工程8の手順と類似の手順を用いて、そ

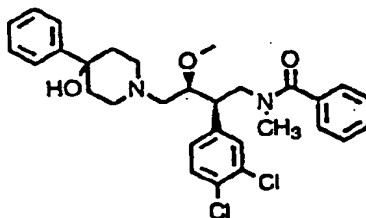
れぞれ、実施例 1、2 および 2 から調製する。

実施例13



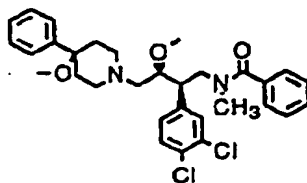
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{30}H_{34}Cl_2N_2O_3]^+$: 541.2025, 実測値 541.2040.

実施例14



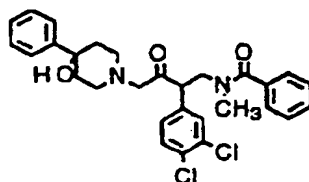
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{30}H_{34}Cl_2N_2O_3]^+$: 541.2025, 実測値 541.2037.

実施例15



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{31}H_{36}Cl_2N_2O_3]^+$: 555.2181, 実測値 555.2181.

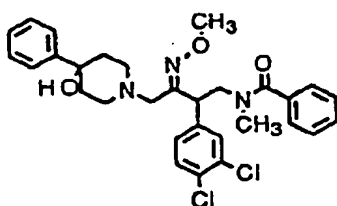
実施例16



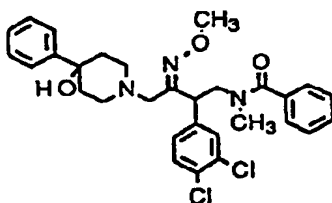
アセトン中の実施例 1 の生成物を Jones 試薬で処理し、そして 0℃で 1 時間攪拌する。この生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーに

実施例17および18は、オキシムエーテルのレギオ異性体 (regio isomer) であるが、ピリジン中の実施例16の生成物を、60℃で、30分間にわたって、0-メトキシルアミンHClと共に加熱することにより、調製する。このピリジンを真空

实施例17

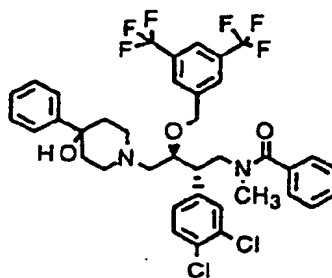


实施例18



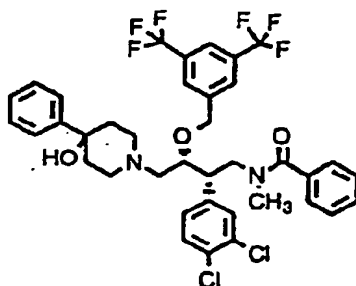
実施例19、20、21および22は、ハロゲン化アルキルとして3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルブロマイドを使用したこと以外は、実施例1、工程8に記述の手順と類似の手順を用いて、それぞれ、実施例1、2、5および6から調製する。

实施例19



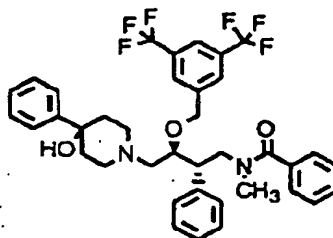
HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* 計算値 [C₃₈H₃₇Cl₂F₆N₂O₃]⁺: 753.2085, 実測値 753.2058.

実施例20



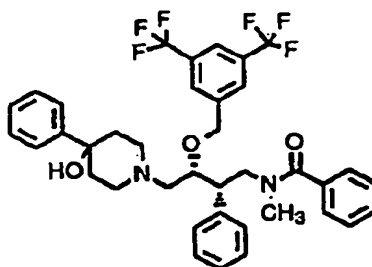
HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* 計算値 [C₃₈H₃₇Cl₂F₆N₂O₃]⁺: 753.2085, 実測値 753.2065.

実施例21



HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* 計算値 [C₃₈H₃₉F₆N₂O₃]⁺: 685.2865, 実測値 685.2851

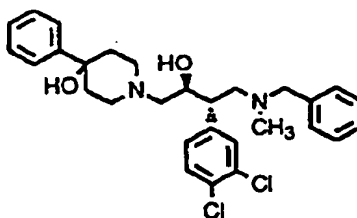
実施例22



HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* 計算値 [C₃₈H₃₉F₆N₂O₃]⁺: 685.2865, 実測値 685.2864.

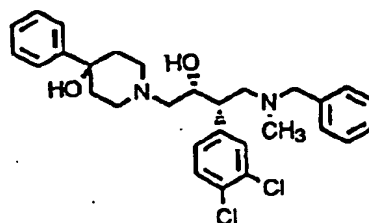
実施例23および24は、乾燥THF中のアミドを、30分間にわたって、23℃で、LiAlH₄と共に攪拌し、Et₂O、水およびNaOHの間で分配し、そのアルミニウム塩を濾過により除去し、そしてシリカゲルの充填物で濾過することにより、それぞれ、実施例1および2から調製する。

実施例23



HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* 計算値 [C₂₉H₃₅Cl₂N₂O₂]⁺: 513.2076, 実測値 513.2069.

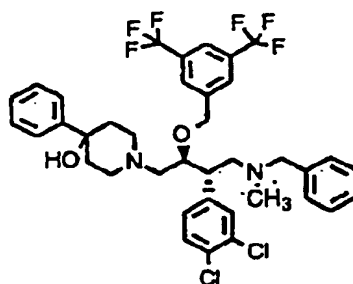
実施例24



HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* 計算値 [C₂₉H₃₅Cl₂N₂O₂]⁺: 513.2076, 実測値 513.2058.

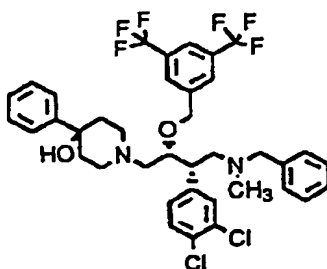
実施例25および26は、実施例23および24で用いた手順と類似の手順を用いて、還元剤としてボラン-ジメチルスルフィドを使用して、それぞれ、実施例19および20から調製する。

実施例25



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値. $[C_{38}H_{39}Cl_2F_6N_2O_2]^+$: 739.2293, 実測値 739.2289.

実施例26



HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e 計算値 $[C_{38}H_{39}Cl_2F_6N_2O_2]^+$: 739.2293, 実測値 739.2280.

本発明の用量形態のいくつかを以下の処方に例示する。各例における用語「活性化合物」は、式 I の化合物を参照のこと。

実施例 A

錠剤

| 番号 | 成分 | mg/錠剤 | mg/錠剤 |
|-------------------|--------------|-------|-------|
| 1 | 活性化合物 | 100 | 500 |
| 2 | ラクトースUSP | 122 | 113 |
| 3 | コーンスターチ(食用) | 30 | 40 |
| (精製水中の10%ペーストとして) | | | |
| 4 | コーンスターチ(食用) | 45 | 40 |
| 5 | ステアリン酸マグネシウム | 3 | 1 |
| | 計 | 300 | 700 |

製造方法

項目 (item) 1 と項目 2 とを10-15分間適切な混合器で混ぜる。項目 3 を加え

て混合物を粒状にする。もし必要ならば、粗いふるい（たとえば、1/4" , 0.63cm）に通し湿った粒子を粉碎する。湿った粒子を乾かす。必要ならば乾いた粒子をふるいにかけて、項目4と混合し、10-15分間混ぜる。項目5を加えて1-3分間混

ぜる。混合物を適切な製錠器で適切なサイズと重さに圧縮する。

実施例B

カプセル

| <u>番号</u> | <u>成分</u> | <u>mg/錠剤</u> | <u>mg/錠剤</u> |
|-----------|----------------|--------------|--------------|
| 1 | 活性化化合物 | 100 | 500 |
| 2 | ラクトースUSP | 106 | 123 |
| 3 | コーンスターチ(食用) | 40 | 70 |
| 4 | ステアリン酸マグネシウムNF | 4 | 7 |
| | 計 | 250 | 700 |

製造方法

項目1、2および3を適切なブレンダーで10-15分間混ぜる。項目4を加え、1-3分間混ぜる。適切なカプセル製造器で適切な2つの固いゼラチンカプセルに混合物を詰める。

実施例C

注射用滅菌粉末

| <u>成分</u> | <u>mg/1ml</u> | <u>mg/1ml</u> |
|-----------|---------------|---------------|
| 活性滅菌粉末 | 100 | 500 |

再形成 (reconstruction) のため注射用滅菌水または注射用静菌水に加える。

式Iの化合物のインビトロおよびインビボの活性を、以下の手順によって決定し得る。

NK₁活性を同定するためのインビトロ手順

テスト化合物を、単離したモルモット精管上のNK₁アゴニストサブスタンスP (Substance P) の活性を阻害する能力によって評価する。雄のHarleyモルモット (230-350g) から精管を新しく切って取り出し、37℃に温めたKreb's Henselel

1溶液を含む25ml組織浴に懸濁し、95%O₂および5%CO₂を絶えず通気する。組織を0.5gに調整し、30分間平衡にさせる。精管に、60秒おきに最大収縮の80%収縮を

組織に引き起こす強度で電界刺激(Grass S48 Stimulator)を与える。すべての応答をGrass力 変位変換器(FT03)およびHarvard電子記録器により同長的に記録する。サブスタンスPはモルモット精管の電界刺激が引き起こす収縮を増強する。対応のない(unpaired)研究の中で、すべての組織(コントロールまたは薬物処理したもの)は、サブスタンスPの濃度累積を受ける($1 \times 10^{-10}M - 7 \times 10^{-7}M$)。片対数(single-log)濃度のテスト化合物を単離組織に与え、サブスタンスPの濃度応答曲線が生じる前の30分間に平衡にさせる。少なくとも5つの単離組織を薬物アッセイごとに各コントロールおよび個々の薬物濃度のために使う。

サブスタンスPの阻害はその濃度応答曲線の右へのシフトによって示される。これらのシフトは、アゴニストが選択応答を引き出すために使われる量の2倍を必要とするインヒビターのモル濃度の負の対数として定義されているpA₂値を決定するために使われる。この値はアンタゴニストの効能を相対的に決定するものである。

単離したハムスター気管のNK₂アッセイ

NK₂モノレセプターアッセイを提供している一般的方法論とハムスター気管のニューロキニンAゴニストへの応答の特徴づけは、C. A. MaggiらのEur. J. Pharmacol. 166(1989)435およびJ. L. EllisらのJ. Pharm. Exp. Ther. 267(1993)95の文献中に見いだされる。

連続的な等尺性の張力のモニタリングをGraphtec Linearrecorder Model WR3310に組み込んだBuxco Electronics preamplifiersへつないだGrass FT-03力変位変換器で成し遂げる。

100~200gの供給重量(fed weight)の雄のCharles River LAK:LVG(SYR)ハムスターは、頭を打って気絶させ、角膜反射の喪失を確認し、そして胸壁を切開し心臓を取り出して屠殺する。頸部気管セグメントを室温のKrebs緩衝液(pH7.4、95%O₂-5%CO₂ガスを供給)に移し、粘着している組織を洗い落とす。このセグメントを2本の3-4ミリの長さのリングセグメントに切る。気管リングをステ

ンレス製のフックおよび6-0シルクを用いて変換器からつるし、器官浴をおおう1
5. 0mlの水の中に固定する。浴に37℃に保ったpH7.4のKrebs緩衝液を満たし、

95%O₂-5%CO₂ガスを絶えず供給する。気管リングを1.0gの初期張力下に置き、9
0分間の平衡期間をかけて20分間隔サイクルで1 μ M NKAでチャレンジし、洗浄お
よび回収を4回行う。30分間の溶媒によるビヒクルの前処理に続いて、NKA上昇
用量の累積添加（3 nMから最終濃度1 μ Mまで5分間隔で添加）を行う。最終のN
KA応答に続いて、15分間の洗浄および回収期間がある。テスト化合物またはその
ビヒクルによる30分間の前処理に続いて、NKA上昇用量の累積添加（3 nMから必
要であれば最終濃度10 μ Mまで上げ、5分間隔で添加）を行う。最終のNKA応答に
続いて、各組織で最大限の圧力応答を得るための1 mMカルバコールチャレンジを
行う。

NKAへの組織応答はベースラインを越えて正にベンが振れて記録され、標準重
量との比較によりグラム張力に変換される。応答は最大限組織圧力のa%として
標準に戻される。ED₅₀値はコントロールと薬物処理のNKA用量反応の比較からNKA
を計算する。1 μ Mのスクリーニング濃度において、アゴニスト用量比 ≥ 2 （す
なわち $pA_2 \geq 6.0$ ）という結果となるテスト化合物は効力があるとみなす。
さらに用量反応データは、みかけの pA_2 の推定値を計算し得るために効力がある
。 pA_2 はFurchgottにより記載される K_i の評価法（ここで、 $pA_2 = -\log K_i$, R.F. Fur
chgott, Pharm. Rev. 7 [1995] 183）によって、またはデータが充分であればShi
ld Plot分析（O. Arunlakshana & H.O. Schild, Br. J. Pharmacol. 14 [1959] 48
）のいずれかにより計算する。

モルモットでの物質P誘導の気道微小血管の漏出へのNK₁アンタゴニストの効果

研究を、体重が400g-650gの範囲である雄のHartleyモルモットで行う。その
動物に、適宜にエサおよび水を与える。ジアルウレタン(dialurethane) (0.1g/m
l ジアリルバルビツール酸、0.4g/ml エチルウレアおよび0.4g/ml ウレタンを含む
) の腹腔内注射により動物に麻酔をかける。気管に喉頭直下よりカニューレを挿
入し、Harvardげっ歯類人工呼吸器($V_T=4$ ml, $f=45$ 呼吸/min)で動物に人工呼吸をす
る。頸静脈には薬物注射のためのカニューレを挿入する。

エバンスブルー染色法(Danko, Gら, *Pharmacol. Commun.*, 1, 203-209, 1992)を

用いて気道微小血管の漏出(AML)を測定する。エバンスブルー(30mg/kg)を静脈内注入し、続いて1分後にサブスタンスP(10 μ g/kg)を静脈内注入する。5分後胸郭を切開し(opened)、先端の丸い13ゲージの針を大動脈に通す。右心房を切開し、その大動脈カテーテルを通して100ml食塩水をフラッシュし血液を除去する。肺と気管をひとまとめにして取りだし、気管と気管支は濾紙で水分を吸い取って乾かし、重さを量る。ストッパーを備えたチューブ内の2mlホルムアミド中、37℃で18時間インキュベートすることによりエバンスブルーを抽出する。染料のホルムアミド抽出物の吸光度を620nmで測定する。染料の量は、ホルムアミド中のエバンスブルー0.5-10 μ g/mlの範囲での標準曲線から補間法により計算する。染料の濃度は湿った組織重量1mg当たりngの染料として表す。テスト化合物をシクロデキストラン溶媒に懸濁し、サブスタンスPの5分前に静脈内注入した。

インビボでのNK₂活性の測定

適宜にエサと水を与えた雄のHartleyモルモット(400-500gm)に、0.9ml/kgのジアルウレタン(0.1g/mlジアリルバルビツール酸、0.4g/mlエチルウレアおよび0.4g/mlウレタンを含む)を腹腔内注入して麻酔をかける。麻酔のサージカルブレーンの導入後、人工呼吸、食道圧の測定および薬物投与を容易にするため気管、食道および頸静脈カニューレをそれぞれ埋め込む。

モルモットを全身プレチスモグラフィの中に置き、カテーテルをプレチスモグラフィの壁の出口ポートにつなぐ。気流は差動型圧力変換器(Validyne, Northridge CA, model MP45-1, range $\pm 2\text{cmH}_2\text{O}$)を使って測定する。プレチスモグラフィの壁の中の1インチの穴を覆うワイヤーメッシュスクリーンを通して圧を測定する。気流シグナルは体積に比例したシグナルへ電気的に集積される。肺圧は差動型圧力変換器(Validyne, Northridge CA, model MP45-1, range $\pm 20\text{cmH}_2\text{O}$)を使用して気管と食道の差圧として測定する。量、気流および肺圧シグナル(transpulmonary pressure signals)を肺分析コンピューター(Buxco Electronics, Sharon, CT, model 6)を用いてモニターし、肺の抵抗(R_L)と肺の動的コンプライアンス(

C_{Dyn})を導出するために使用する。

NKAによる気管支収縮

NKAの静注(iv)用量の増加は各投与間のベースラインの肺機構を回復するために半対数(0.01–3 $\mu\text{g/kg}$)間隔で投与される。気管支収縮のピークはアゴニストの各投与の後30秒以内に起きる。用量反応は C_{Dyn} がベースラインから80–90%減少された時に止まる。NKAへの1回の用量反応は各動物で行う。テスト化合物をシクロデキストランビヒクルに懸濁し、NKA用量反応開始5分前に静脈内注入する。

各動物につき、NKAへの用量反応曲線を、アゴニスト用量対数に対して R_L のパーセント増加または C_{Dyn} のパーセント減少をプロットすることにより描く。ベースライン値から R_L を100%まで増加(R_L 100)または C_{Dyn} を40%まで減少(C_{Dyn} 40)させるNKA用量は、用量反応曲線の対数線形補間法(log-linear interpolation)によって得られる。

ニューロキニンレセプター結合アッセイ

ヒトニューロキニン2レセプター(NK2)のヒトニューロキニン1(NK1)をコードする領域を用いてトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を、10%仔ウシ胎児血清、0.1mM非必須(non-essential)アミノ酸、2mMグルタミン、100unit/mlペニシリンおよびストレプトマイシン、および培地1mlあたり0.8mgのG418を添加し、5%CO₂を含む湿った空气中で37℃に保ったDulbecco最小必須培地で増殖させる。

細胞を5mM EDTAを含む滅菌リン酸緩衝化生理食塩水でT-175フラスコから分離する。細胞は遠心法で採集し、そしてRPMI培地で40℃にて5分間洗浄する。そのペレットを1 μM ホスホルアミド(phosphoramidon)および4 $\mu\text{g/ml}$ キモスタチンを含むTris-HCl(pH7.4)に、 30×10^6 cells/mlの密度で再懸濁する。次いで懸濁液をBrinkman Polytron(設定5)中で30–45秒間ホモジネートする。そのホモジネートを4℃、800 $\times g$ で5分間遠心分離し、壊れていない細胞と核を収集する。その上清(supernatant)をSorvall RC5で19000rpm(44,00 $\times g$)、4℃にて30分間遠心分離する。ペレットを再洗浄し、アリコートで蛋白質定量(BCA)のために取り出

し、再洗浄する。得られたペレットを -80°C で保存する。

レセプター結合をアッセイするために、 $[^3\text{H}]$ -サブスタンス P (9-Sar, 11-Met [02]) (特異的活性41Ci/mmol) (Dupont-NEN) (NK-1アッセイのために0.8nM)

または $[^3\text{H}]$ -ニューロキニン A (特異的活性114Ci/mmol) (Zenca) (NK-2アッセイのために1.0nM) 50 μl を、緩衝液(1mM MnCl_2 および0.2%ウシ血清アルブミンを含む50mM Tris-HCl (pH7.4))と、DMSOまたは試験化合物のいずれかが入ったチューブに加える。結合はヒトNK-1またはNK-2レセプターを含む膜(10-20 μg)の100 μl 溶液を加えて、最終量200 μl として開始する。室温に40分放置後、0.3%ポリエチレンイミンにあらかじめ浸しておいたWhatman GF/Cフィルターにすばやく濾過して反応を止める。フィルターを50mM Tris-HCl (pH7.4) 3 mlで2回洗浄する。フィルターにReady-Safe液体シンチレーションカクテル6 mlを加え、LKB1219 RackBetaカウンターで液体シンチレーション分光法により測定する。非特異的結合はCP-99994 (NK-1) 1 μM またはSR-48968 (NK-2) 1pM(両方ともSchering-Plough Reserch Instituteの化学部門で合成された)のいずれかを加えることにより決定する。 IC_{50} 値は競合結合曲線から決定し、そして K_i 値は、実験的に決定された値 (NK-1レセプターについては0.8nM、およびNK-2レセプターについては2.4nM) を用いてChengおよびPrusoffによって決定する。

%阻害は最大特異結合パーセント (MSB) と100%の間の差である。MSBパーセントは次の等式により定義される。ここで、"dpm" は1分あたりの崩壊である。

$$\% \text{MSB} = \frac{(\text{未知の dpm}) - (\text{非特異的結合の dpm})}{(\text{総結合の dpm}) - (\text{非特異的結合の dpm})} \times 100$$

NK_1 、 NK_2 および/または NK_3 アンタゴニスト活性を示す式 I の化合物は程度が変化することが理解される。ある化合物は強い NK_1 アンタゴニスト活性を示すが、 NK_2 および NK_3 アンタゴニスト活性はより弱い。別の化合物は強い NK_2 アンタゴニスト活性を示すが、 NK_1 および NK_3 アンタゴニスト活性はより弱い。おおよそ等しい効能を有する化合物が好まれるが、臨床的に適切である場合、 $\text{NK}_1/\text{NK}_2/\text{NK}_3$ アンタゴニスト活性が等しくない化合物を用いることもまた本発明の範囲内であ

る。

上記試験方法を用いて、本発明の化合物は、一定範囲の活性を示す。1 μ M用量でのパーセント阻害は、NK₁の約1%から約81%阻害および/またはNK₂の約1%から約96%阻害の範囲である。約50%より高いNK₁の阻害および約1%～約96%

のNK₂の阻害を示す化合物が好ましい。また、約1%～約81%のNK₁の阻害および約50%より高いNK₂の阻害を示す化合物が好ましい。また、約50%より高いNK₁の阻害および約50%より高いNK₂の阻害を示す化合物が好ましい。これらの化合物のうち、約75%より高いNK₁の阻害および約75%より高いNK₂の阻害を示す化合物は、さらに好ましい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Date and Application No
PCT/US 96/16822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/52 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

D. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claims No. |
|------------|--|------------------------|
| X | EP 0 474 561 A (SANOFI SA) 11 March 1992 see the whole document & US 5 350 852 A cited in the application --- | 1-10 |
| X | WO 94 29309 A (MERCK & CO INC ;MACCOSS MALCOLM (US); MILLS SANDER G (US); SHAH SH) 22 December 1994 cited in the application see the whole document ----- | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "R" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understate the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 1997

Date of mailing of the international search report

27.06.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 2111 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.

PCT/US 96/16822

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds or compositions.
1. ☐ Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
Claims searched completely: 5, 6
Claims searched incompletely: 1-4, 7-10

see next sheet
2. ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remarks on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No. **PCT/US 96/ 16822****FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/210**

The subject matter of the present application is so broad that a complete search is not possible on economic grounds (see Guidelines for Examination in the EPO, Part B, Chapter III, 2). Therefore the search has been based on the examples and the claims as indicated (see Rule 45 EPC).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Index and Application No
PCT/US 96/16822

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0474561 A | 11-03-92 | FR 2666335 A | 06-03-92 |
| | | FR 2678267 A | 31-12-92 |
| | | AU 657272 B | 09-03-95 |
| | | AU 8354291 A | 12-03-92 |
| | | CA 2050639 A | 06-03-92 |
| | | CS 9182724 A | 18-03-92 |
| | | FI 98457 B | 14-03-97 |
| | | HU 9500521 A | 30-10-95 |
| | | IL 99320 A | 31-07-95 |
| | | JP 4261155 A | 17-09-92 |
| | | LT 585 A,B | 27-12-94 |
| | | LV 10606 B | 20-04-96 |
| | | NO 177226 B | 02-05-95 |
| | | NZ 239661 A | 27-06-94 |
| | | PL 167994 B | 30-12-95 |
| | | RU 2070196 C | 10-12-96 |
| | | US 5350852 A | 27-09-94 |
| | | US 5236921 A | 17-08-93 |
| WO 9429309 A | 22-12-94 | AU 7201194 A | 03-01-95 |
| | | CA 2163995 A | 22-12-94 |
| | | EP 0702681 A | 27-03-96 |
| | | HR 940337 A | 30-04-97 |
| | | JP 8511522 T | 03-12-96 |
| | | ZA 9403946 A | 20-01-95 |

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. 7 | 識別記号 | F I | テ-マ-ド (参考) |
|-----------------|-------|---------------|------------|
| A 6 1 P 29/00 | | A 6 1 P 29/00 | |
| 43/00 | 1 1 1 | 43/00 | 1 1 1 |

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN



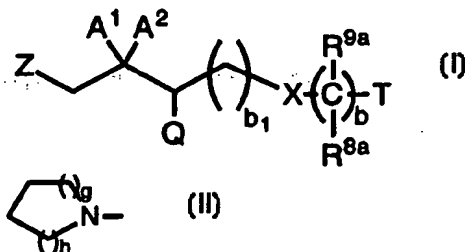
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

| | | |
|--|----|--|
| (51) International Patent Classification ⁶ : C07D 211/52, A61K 31/445 | A1 | (11) International Publication Number: WO 98/18761 (43) International Publication Date: 7 May 1998 (07.05.98) |
| (21) International Application Number: PCT/US96/16822 (22) International Filing Date: 28 October 1996 (28.10.96) (71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US). (72) Inventors: REICHARD, Gregory, A.; 4 Bahama Road, Morris Plains, NJ 07950 (US). ASLANIAN, Robert, G.; 144 Philip Drive, Rockaway, NJ 07866 (US). (74) Agents: MAGATTI, Anita, W. et al.; Schering-Plough Corporation, Patent Dept. K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US). | | (81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> |

(54) Title: SUBSTITUTED ARYLALKYLAMINES AS NEUROKININ ANTAGONISTS

(57) Abstract

Compounds represented by structural formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof are disclosed, wherein: A¹ is -CH₂R⁶, -OR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(O)₂R¹³, -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-OR⁶, -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷) or -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-S(O)₂R¹³ and A² is H, or A¹ and A² together are =O, =C(R⁶)(R⁷), =NOR⁶ or -S; Q is phenyl, naphthyl, -SR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -OR⁶ or heteroaryl; T is H, aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, cycloalkyl or bridged cycloalkyl; b is 0, 1 or 2; b₁ is 1 or 2; X is a bond -C(O)-, -O-, -NR⁶-, -S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -N(R⁶)C(=S)O-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)O- or -OC(O)-; R⁶, R⁷, R^{8a}, and R¹³ are H, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, phenyl or benzyl; or R⁶ and R⁷, together with the nitrogen to which they are attached, form a ring; R⁹ and R^{9a} independently are R⁶ or -OR⁶; Z is optionally substituted (II), wherein g is 0-3 and h is 1-4, provided the sum of h and g is 1-7; wherein the aryl, phenyl, benzyl, naphthyl, heterocycloalkyl and heteroaryl groups are optionally substituted. Methods of treating asthma, cough, bronchospasm, inflammatory diseases, and gastrointestinal disorders with said compounds, and pharmaceutical compositions comprising said compounds are disclosed.



FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

| | | | | | | | |
|----|--------------------------|----|--|----|--|----|--------------------------|
| AL | Albania | ES | Spain | LS | Lesotho | SI | Slovenia |
| AM | Armenia | FI | Finland | LT | Lithuania | SK | Slovakia |
| AT | Austria | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Senegal |
| AU | Australia | GA | Gabon | LV | Latvia | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaijan | GB | United Kingdom | MC | Monaco | TD | Chad |
| BA | Bosnia and Herzegovina | GE | Georgia | MD | Republic of Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tajikistan |
| BE | Belgium | GN | Guinea | MK | The former Yugoslav Republic of Macedonia | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Greece | | | TR | Turkey |
| BG | Bulgaria | HU | Hungary | ML | Mali | TT | Trinidad and Tobago |
| BJ | Benin | IE | Ireland | MN | Mongolia | UA | Ukraine |
| BR | Brazil | IL | Israel | MR | Mauritania | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Iceland | MW | Malawi | US | United States of America |
| CA | Canada | IT | Italy | MX | Mexico | UZ | Uzbekistan |
| CF | Central African Republic | JP | Japan | NE | Niger | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NL | Netherlands | YU | Yugoslavia |
| CH | Switzerland | KG | Kyrgyzstan | NO | Norway | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Democratic People's Republic of Korea | NZ | New Zealand | | |
| CM | Cameroon | | | PL | Poland | | |
| CN | China | KR | Republic of Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Cuba | KZ | Kazakhstan | RO | Romania | | |
| CZ | Czech Republic | LC | Saint Lucia | RU | Russian Federation | | |
| DE | Germany | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Denmark | LK | Sri Lanka | SE | Sweden | | |
| EE | Estonia | LR | Liberia | SG | Singapore | | |

5

10

**SUBSTITUTED ARYLALKYLAMINES AS
NEUROKININ ANTAGONISTS**

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 The present invention relates to a genus of substituted arylalkylamines useful as antagonists of tachykinin receptors, in particular as antagonists of the neuropeptides neurokinin-1 receptor (NK₁) and/or neurokinin-2 receptor (NK₂) and/or neurokinin-3 receptor (NK₃).

20 Neurokinin receptors are found in the nervous system and the circulatory system and peripheral tissues of mammals, and therefore are involved in a variety of biological processes. Neurokinin receptor antagonists are consequently expected to be useful in the treatment or prevention of various mammalian disease states, for example asthma, cough, bronchospasm, inflammatory diseases such as arthritis, central nervous system conditions such as migraine and epilepsy, nociception, and various gastrointestinal disorders such as Crohn's disease.

25 In particular, NK₁ receptors have been reported to be involved in microvascular leakage and mucus secretion, and NK₂ receptors have been associated with smooth muscle contraction, making NK₁ and NK₂ receptor antagonists especially useful in the treatment and prevention of asthma.

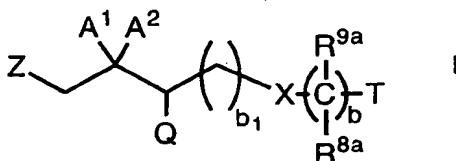
30 Some NK₁ and NK₂ receptor antagonists have previously been disclosed: arylalkylamines were disclosed in U.S. Patent 5,350,852, issued September 27, 1994, and spiro-substituted azacycles were disclosed in WO 94/29309, published December 22, 1994.

35

SUMMARY OF THE INVENTION

Compounds of the present invention are represented by the formula I

- 2 -



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A¹ is -CH₂R⁶, -OR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(O)_eR¹³, -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-OR⁶,
 -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷) or -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-S(O)_eR¹³ and A² is H, or A¹
 5 and A² together are =O, =C(R⁶)(R⁷), =NOR⁶ or =S;

Q is R⁵-phenyl, R⁵-naphthyl, -SR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -OR⁶ or
 R⁵-heteroaryl;

T is H, R⁴-aryl, R⁴-heterocycloalkyl, R⁴-heteroaryl, R⁴-cycloalkyl or
 R¹⁰-bridged cycloalkyl;

10 b is 0, 1 or 2;

b₁ is 1 or 2;

X is a bond, -C(O)-, -O-, -NR⁶-, -S(O)_e-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-,
 -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -N(R⁶)C(=S)O-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)-,
 -N(R⁶)S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)O- or -OC(O)-;

15 R⁴ and R⁵ are independently 1-3 substituents independently
 selected from the group consisting of H, halogeno, -OR⁶, -OC(O)R⁶,
 -OC(O)N(R⁶)(R⁷), -N(R⁶)(R⁷), C₁₋₆ alkyl, -CF₃, -C₂F₅, -COR⁶, -CO₂R⁶,
 -CON(R⁶)(R⁷), -S(O)_eR¹³, -CN, -OCF₃, -NR⁶CO₂R¹⁶, -NR⁶COR⁷,
 -NR⁸CON(R⁶)(R⁷), R¹⁵-phenyl, R¹⁵-benzyl, NO₂, -N(R⁶)S(O)₂R¹³ or
 20 -S(O)₂N(R⁶)(R⁷); or adjacent R⁴ substituents or adjacent R⁵ substituents
 can form a -O-CH₂-O- group; and R⁴ can also be R¹⁵-heteroaryl;

R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, and R¹³ are independently selected from the
 group consisting of H, C₁₋₆ alkyl, C₂-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆
 alkyl, R¹⁵-phenyl, and R¹⁵-benzyl; or R⁶ and R⁷, together with the
 25 nitrogen to which they are attached, form a ring of 5 to 6 members,
 wherein 0, 1 or 2 ring members are selected from the group consisting of
 -O-, -S- and -N(R¹⁹)-

R⁹ and R^{9a} are independently selected from the group consisting of
 R⁶ and -OR⁶, provided that when R⁹ is OH, X is a bond, -C(O)-,
 30 -N(R⁶)C(O)- or -C(=NOR⁶)-

R¹⁰ is independently selected from the group consisting of H and
 C₁₋₆ alkyl;

R¹⁵ is 1 to 3 substituents independently selected from the group
 consisting of H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, halogeno,

- 3 -

-CF₃, -C₂F₅, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_eR¹⁰, -CN,
-N(R¹⁰)COR¹⁰, -N(R¹⁰)CON(R¹⁰)₂ and -NO₂;

R¹⁶ is C₁₋₆ alkyl, R¹⁵-phenyl or R¹⁵-benzyl;

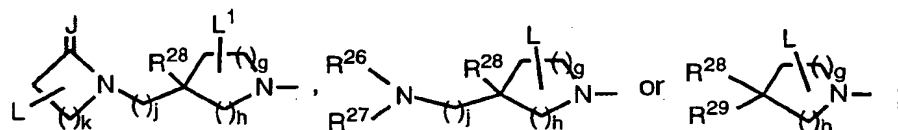
R¹⁹ is H, C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R¹⁰)₂, -CO₂R¹⁰, -(C(R⁸)(R⁹))_f-

5 CO₂R¹⁰ or -(C(R⁸)(R⁹))_u-C(O)N(R¹⁰)₂;

f is 1-6;

u is 0-6;

Z is



10 f is 1-6;

g and j are independently 0-3;

h and k are independently 1-4, provided the sum of h and g is 1-7;

J is two hydrogen atoms, =O, =S, =NR⁹ or =NOR⁶;

L and L¹ are independently selected from the group consisting of H,

15 C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, -CH₂-cycloalkyl, R¹⁵-benzyl, R¹⁵-heteroaryl,
-C(O)R⁶, -(CH₂)_m-OR⁶, -(CH₂)_m-N(R⁶)(R⁷), -(CH₂)_m-C(O)-OR⁶ and
-(CH₂)_m-C(O)N(R⁶)(R⁷);

m is 0 to 4, provided that when j is 0, m is 1-4;

R²⁵ is H, C₁₋₆ alkyl, -CN, R¹⁵-phenyl or R¹⁵-benzyl;

20 R²⁶ and R²⁷ are independently selected from the group consisting
of H, C₁₋₆ alkyl, R⁴-aryl and R⁴-heteroaryl; or R²⁶ is H, C₁₋₆ alkyl, R⁴-
aryl or R⁴-heteroaryl, and R²⁷ is -C(O)R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)(R⁴-aryl),
-C(O)(R⁴-heteroaryl), -SO₂R¹³ or -SO₂-(R⁴-aryl);

R²⁸ is H, -(C(R⁶)(R¹⁹))_t-G or -(C(R⁶)(R⁷))_v-G²;

25 t and v are 0, 1, 2 or 3, provided that when j is 0, t is 1, 2 or 3;

R²⁹ is H, C₁₋₆ alkyl, -C(R¹⁰)₂S(O)_eR⁶, R⁴-phenyl or R⁴-heteroaryl;

G is H, R⁴-aryl, R⁴-hetero-cycloalkyl, R⁴-heteroaryl, R⁴-cycloalkyl,

-OR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -COR⁶, -CO₂R⁶, -CON(R⁷)(R⁹), -S(O)_eR¹³,

-NR⁶CO₂R¹⁶, -NR⁶COR⁷, -NR⁸CON(R⁶)(R⁷), -N(R⁶)S(O)₂R¹³,

30 -S(O)₂N(R⁶)(R⁷), -OC(O)R⁶, -OC(O)N(R⁶)(R⁷), -C(=NOR⁸)N(R⁶)(R⁷),

-C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷), -N(R⁸)C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷), -CN, -C(O)N(R⁶)OR⁷ or

-C(O)N(R⁹)-(R⁴-heteroaryl), provided that when n is 1 and u is 0, or when
R⁹ is -OR⁶, G is not -OH or -N(R⁶)(R⁷); and

G² is R⁴-aryl, R⁴-heterocycloalkyl, R⁴-heteroaryl, R⁴-cycloalkyl,

35 -COR⁶, -CO₂R¹⁶, -S(O)₂N(R⁶)(R⁷) or -CON(R⁶)(R⁷).

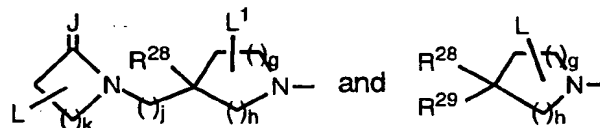
- 4 -

Preferred are compounds of formula I wherein X is -O-,
 -NR⁶-, -N(R⁶)C(O)-, -OC(O)NR⁶ or -N(R⁶)C(O)O. More preferred are
 compounds of formula I wherein X is -NR⁶- or -N(R⁶)C(O)-. Also preferred
 are compounds wherein b is 0 or 1 when X is -NR⁶- or -N(R⁶)C(O)-. Also
 5 preferred are compounds wherein b₁ is 1. T is preferably R⁴-aryl or R⁴-
 heteroaryl, with R⁴-aryl, especially R⁴-phenyl, being more preferred. Also
 preferred are compounds wherein R^{8a} and R^{9a} are independently
 hydrogen, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl, with hydrogen being more
 preferred. Especially preferred are compounds wherein R^{8a} and R^{9a} are
 10 each hydrogen, X is -NR⁶- or -N(R⁶)C(O)-, T is R⁴-aryl and R⁴ is two
 substituents selected from C₁-C₆ alkyl, halogeno, -CF₃ and C₁-C₆ alkoxy.
 When T is R⁴-heteroaryl, a preferred definition includes R⁴-pyridinyl.

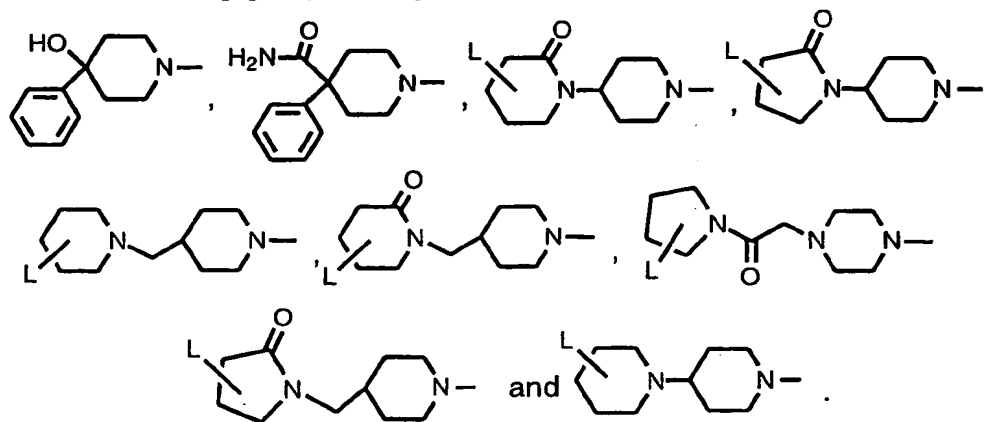
Also preferred are compounds wherein Q is R⁵-phenyl, R⁵-
 naphthyl or R⁵-heteroaryl; especially preferred definitions for Q are R⁵-
 15 phenyl, wherein R⁵ is preferably two halogeno substituents, and
 benzothieryl.

Preferred are compounds of formula I wherein A¹ is -OR⁶,
 -N(R⁶)(R⁷), -S(O)_eR¹³ or -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷) and A² is H; also
 preferred compounds are where A¹ and A² together are =O, =C(R⁶)(R⁷) or
 20 =NOR⁶.

Preferred definitions of Z are



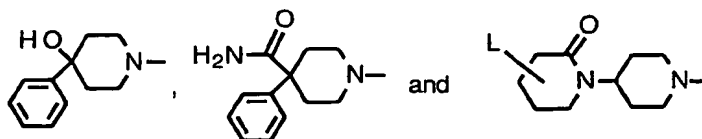
with the following groups being more preferred:



25

More preferred are the following Z groups:

- 5 -



This invention also relates to the use of a compound of formula I in the treatment of asthma, cough, bronchospasm, inflammatory diseases such as arthritis, central nervous system conditions such as migraine and epilepsy, nociception, and various gastrointestinal disorders such as Crohn's disease.

In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier. The invention also relates to the use of said pharmaceutical composition in the treatment of asthma, cough, bronchospasm, inflammatory diseases such as arthritis, migraine, nociception, and various gastrointestinal disorders such as Crohn's disease.

DETAILED DESCRIPTION

As used herein, the term "alkyl" means straight or branched alkyl chains. "Lower alkyl" refers to alkyl chains of 1-6 carbon atoms and, similarly, lower alkoxy refers to alkoxy chains of 1-6 carbon atoms.

"Aryl" means phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, anthracenyl or fluorenyl.

"Halogeno" refers to fluoro, chloro, bromo or iodo atoms.

"Heterocycloalkyl" refers to tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl and piperazinyl. R⁴-hetero-

cycloalkyl refers to such groups wherein substitutable ring carbon atoms have an R⁴ substituent.

"Heteroaryl" refers to 5- to 10-membered single or benzofused aromatic rings comprising 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of -O-, -S- and -N=, provided that the rings do not include adjacent oxygen and/or sulfur atoms. Examples of single-ring heteroaryl groups are pyridyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl and triazolyl. Examples of benzofused heteroaryl groups are indolyl, quinolyl,

- 6 -

benzothienyl (i.e., thianaphthenyl), benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl and benzofurazanyl. N-oxides of nitrogen-containing heteroaryl groups are also included. All positional isomers are contemplated, e.g., 1-pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl. R⁴-heteroaryl refers to such groups wherein substitutable ring carbon atoms have an R⁴ substituent.

Where R⁶ and R⁷ substituents form a ring and additional heteroatoms are present, the rings do not include adjacent oxygen and/or sulfur atoms or three adjacent heteroatoms. Typical rings so formed are morpholinyl, piperazinyl and piperidinyl.

In the above definitions, wherein variables such as R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ and R¹⁵ are said to be independently selected from a group of substituents, we mean that R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ and R¹⁵ are independently selected, but also that where an R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ or R¹⁵ variable occurs more than once in a molecule, those occurrences are independently selected (e.g., if R⁴ is -OR⁶ wherein R⁶ is methyl, X can be -N(R⁶)- wherein R⁶ is ethyl). Similarly, R⁴ and R⁵ can be independently selected from a group of substituents, and where more than one R⁴ and R⁵ are present, the substituents are independently selected; those skilled in the art will recognize that the size and nature of the substituent(s) will affect the number of substituents which can be present.

Compounds of the invention can have at least one asymmetrical carbon atom and therefore all isomers, including diastereomers, enantiomers and rotational isomers are contemplated as being part of this invention. The invention includes d and l isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using conventional techniques, either by reacting optically pure or optically enriched starting materials or by separating isomers of a compound of formula I.

Those skilled in the art will appreciate that for some compounds of formula I, one isomer will show greater pharmacological activity than other isomers.

Compounds of the invention have at least one amino group which can form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other

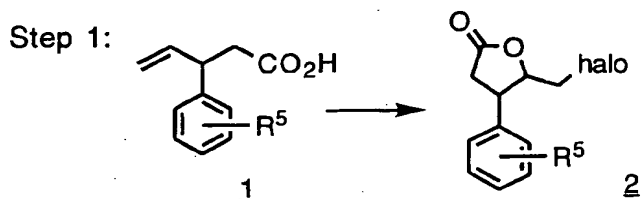
mineral and carboxylic acids well known to those in the art. The salt is prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt. The free base form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium bicarbonate. The free base form differs from its respective salt form somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the salt is otherwise equivalent to its respective free base forms for purposes of the invention.

Certain compounds of the invention are acidic (e.g., those compounds which possess a carboxyl group). These compounds form pharmaceutically acceptable salts with inorganic and organic bases. Examples of such salts are the sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also included are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

Compounds of formula I can be prepared using methods well known to those skilled in the art. Following are typical procedures for preparing various compounds; the skilled artisan will recognize that other procedures may be applicable, and that the procedures may be suitable modified to prepare other compounds within the scope of formula I.

Procedure A:

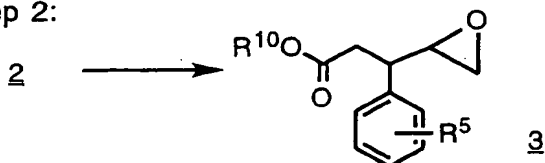
Compounds of formula I wherein X is -C(O)-, -O-, -S(O)_e-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)- or -OC(O)-, Q is R⁵ phenyl, b₁ is 1 or 2, and the remaining variables are as defined above, can be prepared as shown in the following reaction scheme:



In step 1, compound 1, wherein R⁵ is as defined above, is treated with a halogenating agent such as I₂ or N-bromosuccinimide in an organic solvent such as CH₃CN, THF or DMF at a temperature in the range of 0 to 25°C to give the halolactone 2.

- 8 -

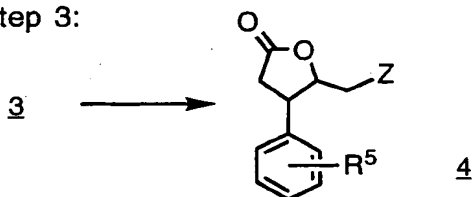
Step 2:



In step 2, compound 2 is dissolved in an alcohol R^{10}OH wherein R^{10} is preferably methyl. A base such as Cs_2CO_3 or Na_2CO_3 is added and the mixture stirred at a temperature range of 0 to 50°C to give the epoxide 3.

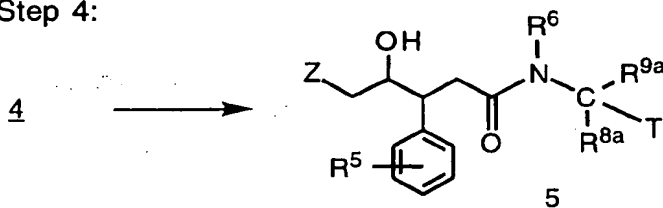
5 Alternatively, a lower alkyl ester of 1 can be epoxidized by a suitable epoxidizing agent such as dimethyl dioxirane or m-CPBA to obtain a compound of formula 3.

Step 3:



10 In step 3, a solution of epoxide 3 in an alcohol such as CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, or more preferably $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, is treated with a secondary amine Z nucleophile where R^4 is as defined above, at 0 to 90°C to give the lactone 4.

Step 4:



15 For compounds where X is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ and b_1 is 1, lactone 4 is treated with the corresponding dialkylamine $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{8a})-\text{T}$ in an alcohol such as CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, or more preferably $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, at 0 to 90°C to give the amide 5. Compounds of formula 5 can be converted to the corresponding keto compounds (wherein A^1 and A^2 together are $=\text{O}$) by oxidation with a suitable reagent such as pyridinium dichromate, Dess

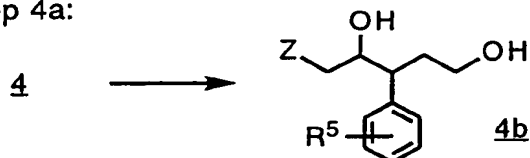
20 Martin reagent, Jones reagent, TPAP, or Swern oxidation; the keto compounds are converted to the corresponding oximes (compounds wherein A^1 and A^2 together are $=\text{NOR}^6$) by treatment of the keto compound with hydroxyl amine or an appropriate alkoxyl amine in pyridine at 23°C to 80°C . Accordingly, the corresponding olefins

25 (compounds wherein A^1 and A^2 together are $=\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$) can be prepared

- 9 -

from the respective keto compounds by using standard Wittig chemistry known to those skilled in the art.

Step 4a:

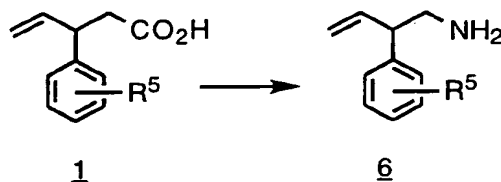


- For compounds where X is -C(O)-, -O-, -S(O)_e-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)- or -OC(O)- and b₁ is 2, lactone 4 is treated with an appropriate reducing agent such as Dibal-H, LAH, LiBH₄ or NaBH₄, with a temperature in the range of -78°C to 80°C to give the corresponding diol 4b. With appropriate protection of reactive groups, compounds of formula 4b can be converted to compounds where X is -C(O)-, -O-, -S(O)_e-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)- or -OC(O)- by appropriate functional group interchange or functionalization of the terminal alcohol group. The corresponding keto compounds (compounds wherein A¹ and A² together are =O) may be prepared by oxidation with a suitable reagent such as pyridinium dichromate, Dess Martin reagent, Jones reagent, TPAP or Swern oxidation; synthesis of the corresponding oximes (compounds wherein A¹ and A² together are =NOR⁶) are made by treatment of the keto compound with hydroxyl amine or an appropriate alkoxy amine in pyridine at 23°C to 80 °C. Accordingly, the corresponding olefins (compounds wherein A¹ and A² together are =C(R⁶)(R⁷)) can be prepared from the respective keto compounds by using standard Wittig chemistry known to those skilled in the art.

Procedure B:

- Compounds of formula I wherein X is -NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -N(R⁶)C(=S)O-, -N(R⁶)S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)O- or -N(R⁶)C(O)N(R⁷)-, Q is R⁵ phenyl, b₁ is 1 and the remaining variables are as defined above, can be prepared as shown in the following reaction scheme:

Step 1:



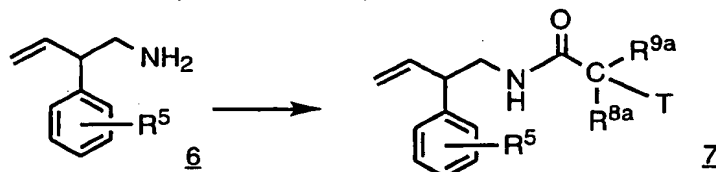
- In step 1, the acid 1 is subjected to conditions typical of a Curtius rearrangement, for example; treatment with diphenylphosphoryl azide and

- 10 -

a suitable base such as triethyl amine (Et_3N) in an appropriate solvent such as *t*-butanol. After heating to reflux, cooling and appropriate purification such as recrystallization or silica gel chromatography, the corresponding N-Boc protected amine of compound 6 is isolated.

- 5 Deprotection of the Boc group by standard conditions known to those skilled in the art, such as treatment with an acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid, provides compound 6.

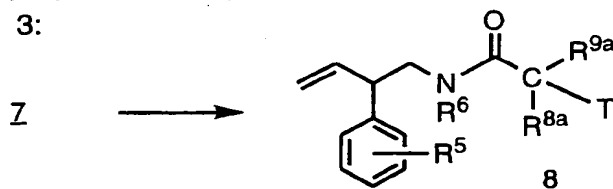
Step 2:



- In step 2, amine 6 is acylated by standard procedures, for example by
 10 treatment with an acid chloride of the formula $\text{T}-\text{C}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{8a})\text{COCl}$, wherein T, R^{8a} and R^{9a} are as defined as above, in the presence of an amine base in an inert organic solvent such as CH_2Cl_2 or toluene, preferably CH_2Cl_2 , at a temperature of from -10 to 50°C . Suitable bases include $(\text{CH}_3)_3\text{N}$, Et_3N and pyridine, preferably Et_3N . Other acylating agents such as
 15 anhydrides are also suitable. Other coupling methods known to those skilled in the art, such as EDC coupling, may also be employed.

Correspondingly, for the preparation of compounds wherein X is $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ or $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, the amine is treated with the appropriate sulfonyl halide, chloroformate, or isocyanate respectively.

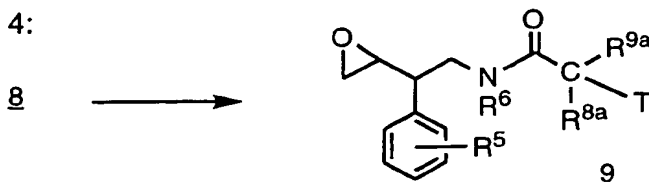
Step 3:



20

In step 3, compound Z is treated with a base such as NaH or LDA , in an inert organic solvent such as THF, ether, DMSO or DMF, preferably THF. The resulting anion is treated with an alkylating agent R^6L , wherein R^6 is as defined above and L is a suitable leaving group such as Cl, Br, I, triflate
 25 or mesylate, to give the product of formula 8. The reactions are typically run at 0 to 50°C .

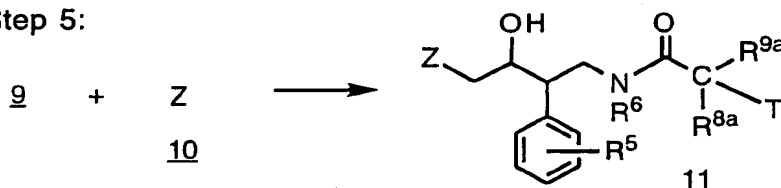
Step 4:



- 11 -

In step 3, compound 8 is oxidized to the epoxide 9 by treatment with an oxidizing agent such as dimethyl dioxirane in an inert organic solvent such as acetone at a temperature of 0 to 30°C. Other suitable oxidants can be used, for example m-CPBA in a solvent such as CH₂Cl₂. Suitable protective groups on R^{9a}, R^{8a}, and T on moieties susceptible to oxidation under these conditions may be necessary.

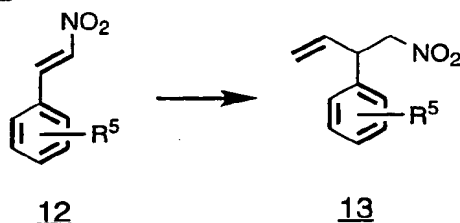
Step 5:



In step 5, the epoxide of formula 9 is converted to the amine of formula 11 by treating a solution of epoxide 9 in an alcohol such as CH₃OH, CH₃CH₂OH, or more preferably CF₃CH₂OH, with a secondary amine Z nucleophile, 10 as defined above, at 0 to 90°C to give the amino alcohol of formula 11. Compounds of formula 11 can be converted to the corresponding keto (compounds wherein A¹ and A² together are =O) then to the corresponding oximes (compounds wherein A¹ and A² together are =NOR⁶) as described above in Procedure A. Accordingly, the corresponding olefins (compounds wherein A¹ and A² together are =C(R⁶)(R⁷)) may be prepared from the keto compounds using standard Wittig chemistry known to those skilled in the art.

Procedure C:

Step 1:



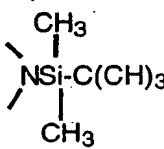
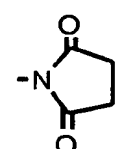
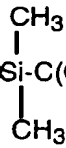
20

For compounds where X is a bond, -C(O)-, -O-, -NR⁶-, -S(O)_e-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -N(R⁶)C(=S)O-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)O- or -OC(O)- and b₁ is 1, the nitro olefin 12 is added to a mixture of a copper salt, preferably CuCN, and vinyl magnesium bromide in a suitable solvent, preferably THF, with a temperature range of -78 °C to 0 °C, to give after workup and appropriate purification the nitro product 13. This product can be reduced to give the primary amine 6 or the nitro group may be transformed to the corresponding carboxylic acid via a standard Nef reaction, then to the

- primary alcohol with functional group transformations known to those skilled in the art. Such compounds can be converted to compounds where X is -C(O)-, -O-, -S(O)_e-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)- or -OC(O)- by appropriate functional group interchange or functionalization of the terminal alcohol group. The corresponding keto compounds (i.e., compounds wherein A¹ and A² together are =O) may be prepared by oxidation with a suitable reagents such as pyridinium dichromate, Dess Martin reagent, Jones reagent, TPAP, or Swern oxidation; synthesis of the corresponding oximes (i.e., compounds wherein A¹ and A² together are =NOR⁶) are made by treatment of the keto compound with hydroxyl amine or an appropriate alkoxyamine in pyridine at 23°C to 80 °C. Accordingly, the corresponding olefins (compounds wherein A¹ and A² together are =C(R⁶)(R⁷)) can be prepared from the respective keto compounds by using standard Wittig chemistry known to those skilled in the art.

Reactive groups not involved in the above processes can be protected during the reactions with conventional protecting groups which can be removed by standard procedures after the reaction. The following Table 1 shows some typical protecting groups:

20

| Table 1 | |
|-----------------------|---|
| Group to be Protected | Group to be Protected and Protecting Group |
| -COOH | -COOalkyl, -COObenzyl, -COOphenyl |
| >NH | >NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOphenyl, >NCH ₂ OCH ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃ , >NC(O)OC(CH ₃) ₃ , >N-benzyl, >NSi(CH ₃) ₃ ,  |
| -NH ₂ |  |
| -OH | -OCH ₃ , -OCH ₂ OCH ₃ , -OSi(CH ₃) ₃ ,  or -OCH ₂ phenyl |

- 13 -

Compounds of formula I have been found to be antagonists of NK₁ and/or NK₂ and/or NK₃ receptors, and are therefore useful in treating conditions caused or aggravated by the activity of said receptors.

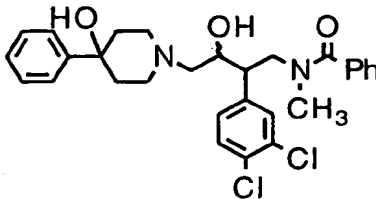
The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. Compounds of this invention can be administered in conventional oral dosage forms such as capsules, tablets, powders, cachets, suspensions or solutions, or in injectable dosage forms such as solutions, suspensions, or powders for reconstitution. The pharmaceutical compositions can be prepared with conventional excipients and additives, using well known pharmaceutical formulation techniques. Pharmaceutically acceptable excipients and additives include non-toxic and chemically compatible fillers, binders, disintegrants, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, emulsifiers and the like.

The daily dose of a compound of formula I for treating asthma, cough, bronchospasm, inflammatory diseases, migraine, nociception and gastrointestinal disorders is about 0.1 mg to about 20 mg/kg of body weight per day, preferably about 0.5 to about 15 mg/kg. For an average body weight of 70 kg, the dosage range is therefore from about 1 to about 1500 mg of drug per day, preferably about 50 to about 200 mg, more preferably about 50 to about 500 mg/kg per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

Following are examples of preparing starting materials and compounds of formula I.

Example 1

N-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-N-methyl benzamide



- 14 -

- Step 1: Cool a solution of 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propenoic acid (100 g, 461 mmol) in dry DMF (500 mL) to 0°C and treat with Cs₂CO₃ (100 g, 307 mmol, 0.66 eq). Stir the resulting off-white slurry for 15 min, then add CH₃I (33 mL, 530 mmol, 1.15 eq) via syringe. After 1 h, add
- 5 additional DMF (250 mL), stir the slurry for 14 h and partition between EtOAc (1.5 L) and half saturated aqueous NaHCO₃ (500 mL). Separate the organic layer and extract the aqueous layer twice with EtOAc (1 L, 500 mL). Wash the combined organic layers with half saturated aqueous NaHCO₃ (500 mL) and water (5 x 500 mL), then dry (Na₂SO₄) and
- 10 concentrate to obtain 105.4 g (456 mmol, 99%) of methyl 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propenoate as light brown needles.
- Step 2: Treat a solution of the product of Step 1 (15 g, 65 mmol) in dry THF (250 mL), kept cool in a large ambient temperature water bath, with Dibal-H (140 mL, 140 mmol, 2.15 eq) over 30 min. Stir the resulting
- 15 solution for 30 min at 23 °C, pour into Et₂O (500 mL), treat with water (5 mL), 15 % NaOH (5 mL) and water (15 mL). Stir for 5 min, dilute the mixture with Et₂O (200 mL) and treat with 15 % NaOH (15 mL). Add MgSO₄ to cause a colorless precipitate. Remove the aluminum salts by filtration through a coarse glass frit. Wash the solids with Et₂O (1 L) and
- 20 concentrate the filtrate *in vacuo* to give 13.2 g (65 mmol, 99%) of 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propene-1-ol as an off-white solid.
- Step 3: Treat a solution of the product of step 2 (13.2 g, 65 mmol) in CH₂Cl₂ (250 mL) at 0 °C with pyridine (7.89 mL, 97.5 mmol, 1.5 eq) and dimethylaminopyridine (397 mg, 3.25 0.05 eq), followed by CH₃COCl
- 25 (6.48 mL, 74.75 mmol, 1.15 eq). Allow the mixture to warm to 23 °C, pour into 1 M HCl (100 mL) and wash the resulting organic layer again with 1 M HCl (100 mL), followed by water (5 x 100 mL; pH=6.5-7). Dry the organic layer (Na₂SO₄) and concentrate to obtain 15.4 g (62.9 mmol, 97%) of 3-(3,4-dichlorophenyl)-2-propene-1-ol acetate as a colorless oil.
- 30 Step 4: Treat a solution of the product of step 3 (15 g, 61 mmol, dried by azeotropic distillation with toluene, 1 x 50 mL) in dry THF (250 mL) at -78°C with chlorotriethylsilane (20.2 mL, 120 mmol, 2.0 eq) rapidly followed by the addition of potassium bis(trimethylsilyl)amide (183 mL, 91.5 mmol, 1.5 eq of 0.5 M in toluene) via addition funnel over 50 min.
- 35 Allow the mixture to warm to 23°C and heat to reflux for 3 h. Gradually cool the solution overnight, then quench with saturated NH₄Cl (150 mL). Stir the resultant mixture vigorously for 3h, treat with 1M HCl (150 mL) and

then extract with Et₂O (500 mL). Extract the aqueous layer with Et₂O (400 mL), wash the combined organic layers with 5% NaOH (300 mL) and extract with 5 % NaOH (8 x 150 mL). Cool the combined aqueous layers to 5°C and, maintaining the temperature at 5-10 °C, carefully acidify with concentrated HCl (ca 175 mL) to pH 1. Extract the aqueous layer with CH₂Cl₂ (2 x 800 mL), dry (Na₂SO₄) and concentrate to give 13.4 g (54.5 mmol, 89%) of 3-(3,4-dichlorophenyl)-4-pentenoic acid as a faint yellow oil.

Step 5: Treat a solution of the product of step 4 (13.75 g, 56 mmol, dried by azeotropic distillation with toluene, 100 mL) in dry, freshly distilled *t*-butanol (250 mL) with freshly distilled Et₃N (9.34 mL, 70 mmol, 1.25 eq) followed by diphenylphosphoryl azide (15.1 mL, 70 mmol, 1.25 eq). Heat the resulting solution to reflux for 24 h, cool and concentrate *in vacuo*. Treat the resultant product with toluene (100 mL), concentrate (2 x), dissolve in hexane:EtOAc (1:1) and filter through a pad of silica gel (4 x 10 cm), eluting with hexane:EtOAc (1:1) (1 L). Concentrate the filtrate to obtain 20.7 g of crude 1,1-dimethylethyl-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-butenyl] carbamate.

Step 6: Treat a solution of the product of step 5 (5.32 g of ca 88% pure, 14.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) with trifluoroacetic acid (10 mL) and stir for 2 h at 23°C. Treat the mixture with heptane (50 mL) and concentrate *in vacuo*. Take up the resulting crude product in hexane:EtOAc (1:1) and apply to a pad of silica gel (4 x 10 cm) packed with hexane:EtOAc (1:1). Wash the plug with the same solvent (1 L) and then elute the desired product with CH₂Cl₂:CH₃OH (saturated with ammonia) (9:1) (1.5 L). Combine the product washes and concentrate to give 3.9 g crude amine used in the next step without further purification.

Step 7: Cool a solution of the product of step 6 (14.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) to 0°C and treat with Et₃N (3.5 mL, 25.2 mmol, 1.5 eq) and benzoyl chloride (2.1 mL, 17.6 mmol, 1.05 eq). After 10 min, dilute the mixture to 150 mL with CH₂Cl₂ and wash with 10 % aqueous citric acid (50 mL), water (50 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (50 mL), then dry (Na₂SO₄) and concentrate. Triturate the resulting crude off-white solid with hexane (40 mL) to give 3.29 g (10 mmol, 68%, over three steps) of *N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-butenyl] benzamide as a colorless solid.

Step 8: Wash a suspension of NaH (312 mg of 60% in mineral oil, 7.81 mmol, 1.25 eq) in hexane with dry pentane (2 x 100 mL), suspend in

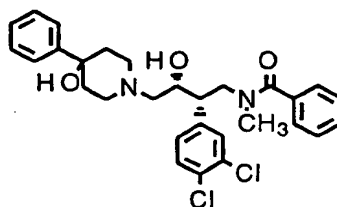
dry THF (30 mL) and treat with the product of step 7 (2.0g, 6.25 mmol) at 23°C. Stir the resulting yellow suspension for 20 min at 23°C, then add CH₃I (777 µL, 12.5 mmol, 2.0 eq). After 1 h, pour the mixture onto a pad of silica gel packed with hexane:EtOAc (1:1) (500 mL) and concentrate the filtrate to give 2.1 g (6.25 mmol, >99%) of *N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-butenyl]-*N*-methyl benzamide as a light yellow liquid.

Step 9: Treat a solution of the product of step 8 (2.1 g, 6.25 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) with a freshly prepared solution of dimethyldioxirane in acetone (100 mL of ca 0.08 M in acetone). Stir the solution for 20 h, concentrate *in vacuo*, azeotrope with toluene (2 x 75 mL) and then purify by silica gel chromatography (column: 4 x 16 cm; eluant: hexane:EtOAc (1:1), to obtain isomer A: 854 mg (2.44 mmol, 39%) of (*trans*)-*N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxiranylethyl]-*N*-methyl benzamide as a colorless oil; and isomer B: 1.04 g (2.98 mmol, 48%) of (*cis*)-*N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxiranylethyl]-*N*-methyl benzamide as a colorless solid (total yield 87%).

Step 10: Treat a solution of isomer A of step 9 (201 mg, 0.574 mmol) in 2,2,2 trifluoroethanol (3 ml) with 4-hydroxy-4-phenyl piperidine (508 mg, 2.87 mmol, 5 eq). Stir the resulting light yellow solution for 24 h at 23°C, concentrate *in vacuo*, azeotrope with toluene (2 x 5 ml) and concentrate. Purify the resulting crude solid by silica gel chromatography (column: 2.5 x 18 cm; eluant: gradient CH₂Cl₂:CH₃OH (saturated with ammonia) (97:3) to (95:5)) to obtain 302.8 mg (0.574 mmol, >99% of the title compound as a colorless foam. HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₂₉H₃₃Cl₂N₂O₃]⁺: 527.1868, found 527.1853.

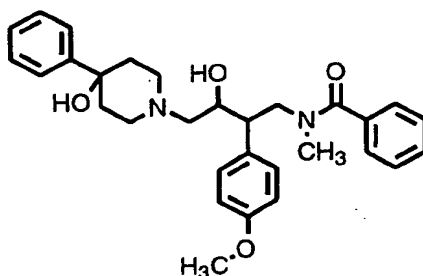
The compounds of Examples 2-4 are prepared by methods similar to those described in Example 1. For Examples 3-4, the starting material is 3-(4-methoxyphenyl)-4-pentenoic acid, prepared from octyl-3-(4-methoxy)-2-propenopate in a manner similar to the procedure described in Example 1, steps 2-4.

Example 2



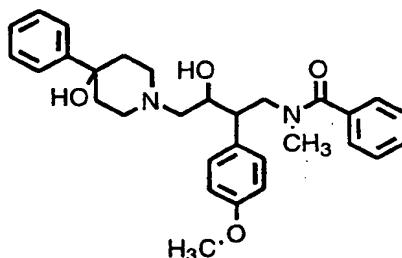
HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₂₉H₃₃Cl₂N₂O₃]⁺: 527.1868, found 527.1863. (Stereochemistry shown is relative.)

- 17 -

Example 3

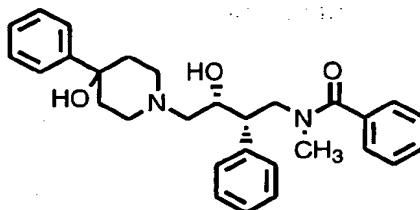
HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₃₀H₃₆N₂O₄]⁺: 489.2753, found 489.2754.

5

Example 4

HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₃₀H₃₆N₂O₄]⁺: 489.2753, found 489.2735.

10

Example 5

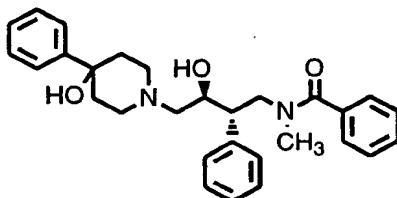
Step 1: Cool a suspension of CuCN (3.3 g, 36.6 mmol, 1.1 eq) in dry THF under argon to -78°C and treat with vinyl magnesium bromide (73.8 mL of 1M solution in THF, 78 mmol, 2.2eq) dropwise over a period of 30 min. Warm the mixture to 0°C. After stirring for 10 min at 0°C, cool the solution to -20°C, stir for 10 min, then add a solution of *trans*-β-nitrostyrene (5 g, 33.5 mmol) in dry THF (15 mL). Stir the suspension for 1 h, then pour into a 1:2 mixture of 0.1 M HCl / acetic acid (600 mL). Extract the resulting aqueous phase with CH₂Cl₂ (400 mL), wash the organic layers with water (2 x 300 mL), dry (Na₂SO₄) and concentrate to give 7 g of crude product. Purify by silical gel chromatography (7 x 16 cm, eluant: hexane/CH₂Cl₂

- 18 -

(3:1) (1L) gradient to (2:1)) to obtain 2.5 g (14.1 mmol, 42%) of the desired product as a light yellow liquid.

- Step 2:** Shake aluminum strips (5 g) with a solution of 2% aqueous HgCl_2 (60 mL) for 1.5 min. Decant the aqueous layer, wash the foil with ethanol (2 x 50 mL) followed by ether (2 x 50 mL), and suspend in ether (50 mL)/THF (30 mL). Add the product of step 1 (2.5 g) as a solution in THF (20 mL). Add water (5 mL) and CH_3OH (5 mL) and stir the suspension for 48 h at 23°C . Filter the resulting suspension through a cake of celite (10 x 3.5 cm), rinsing with CH_3OH . Concentrate the filtrate to obtain 2.1 g (14.1 mol, >95 %) of 2-(3,4-dichlorophenyl)-3-butenyl amine as a light yellow oil.

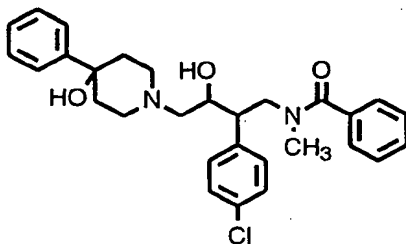
- Step3:** Use the product of step 2 in a procedure similar to that described in Example 1, steps 7-10, to obtain the title compound (cis isomer):
- 15 HRMS (FAB, $\text{M}+\text{H}^+$): m/e calc'd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 459.2648, found 459.2643.

Example 6

- Isolate the trans isomer prepared by the process described in
- 20 Example 5: HRMS (FAB, $\text{M}+\text{H}^+$): m/e calc'd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 459.2648, found 459.2644.

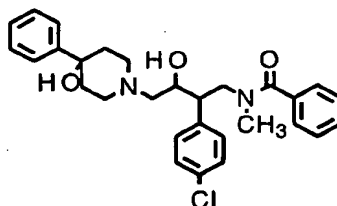
Examples 7 and 8 (diastereomers) are prepared in a similar manner to that described in Example 5 using 4-chloro-*trans*- β -nitrostyrene as the starting material.

25

Example 7

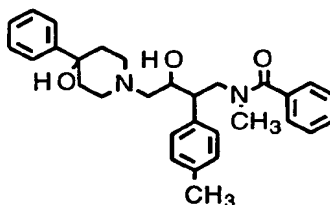
HRMS (FAB, $\text{M}+\text{H}^+$): m/e calc'd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 493.2258, found 493.2261.

- 19 -

Example 8

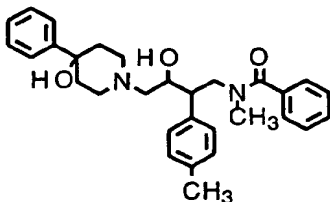
HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₂₉H₃₃ClN₂O₃]⁺: 493.2258, found 493.2270.

- 5 Examples 9 and 10 were prepared by a procedure similar to that of Example 5 using 4-methyl-*trans*- β -nitrostyrene as the starting material.

Example 9

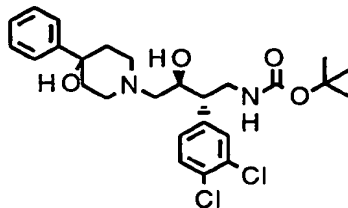
HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₃₀H₃₆N₂O₃]⁺: 473.2804, found

- 10 473.2803.

Example 10

HRMS (FAB, M+H⁺): *m/e* calc'd for [C₃₀H₃₆N₂O₃]⁺: 473.2804, found 473.2798.

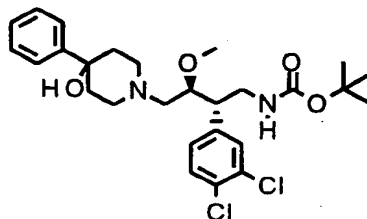
- 15

Example 11

Using 1,1-dimethylethyl-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-butenyl] carbamate as the starting material, carry out the process described in Example 1, steps 9-10, to obtain the title compound.

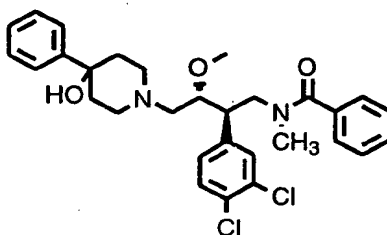
- 20 -

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_4]^+$: 509.1974, found 509.1968.

Example 12

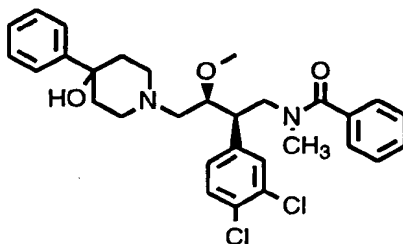
5 Treat the product of Example 11 in a manner similar to that described in Example 1, step 8 to obtain the title compound.
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{27}H_{36}Cl_2N_2O_4]^+$: 523.2130, found 523.2136.

10 Examples 13, 14 and 15 are prepared from Examples 1, 2 and 2, respectively, using a procedure similar to that of Example 1, step 8.

Example 13

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{30}H_{34}Cl_2N_2O_3]^+$: 541.2025, found 541.2040.

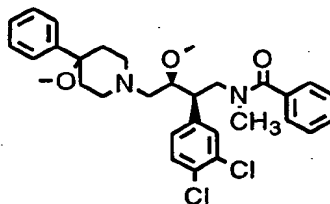
15

Example 14

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{30}H_{34}Cl_2N_2O_3]^+$: 541.2025, found 541.2037.

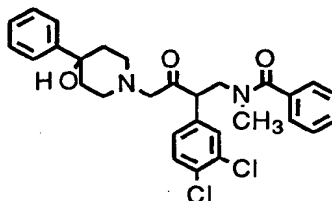
20

- 21 -

Example 15

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{31}H_{36}Cl_2N_2O_3]^+$: 555.2181, found 555.2181.

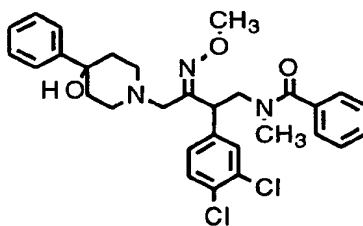
5

Example 16

Treat the product of Example 1 in acetone with Jones reagent and stir at 0°C for 1 h. Extract the product with CH_2Cl_2 and purify by silica gel chromatography to obtain the title compound. MS : m/e 525 (FAB, $M+H^+$).

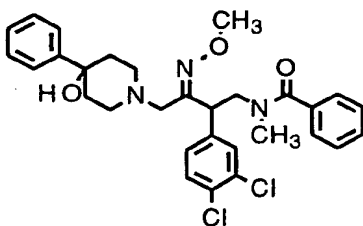
10

Examples 17 and 18, regioisomers of the oxime ether, are prepared by heating the product of Example 16 in pyridine with *O*-methoxylamine HCl at 60°C for 30 min. After removing the pyridine in vacuo, the crude product is purified on a silica gel column.

Example 17

15

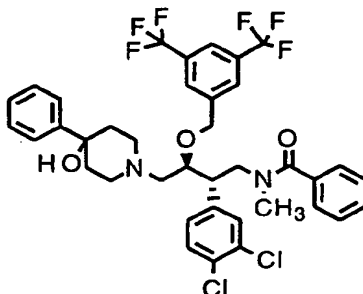
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_3]^+$: 554.1977, found 554.1985.

Example 18

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_3]^+$: 554.1977, found 554.1979.

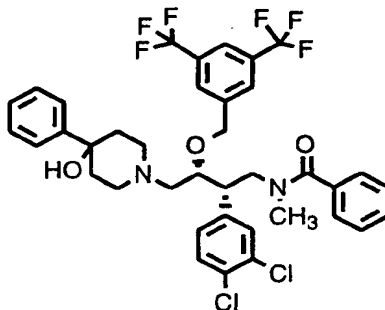
- Examples 19, 20, 21 and 22 are prepared from Examples 1, 2, 5 and 6, respectively, using a procedure similar to that described in Example 1, step 8, but using 3,5-(bistrifluoromethyl)benzyl bromide as the alkylhalide.

Example 19



- HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{38}H_{37}Cl_2F_6N_2O_3]^+$: 753.2085, found 753.2058.

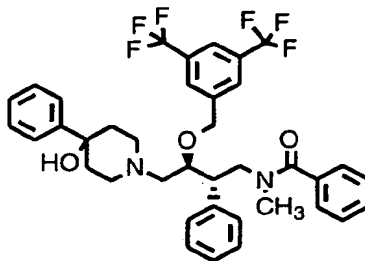
Example 20



- HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{38}H_{37}Cl_2F_6N_2O_3]^+$: 753.2085, found 753.2065.

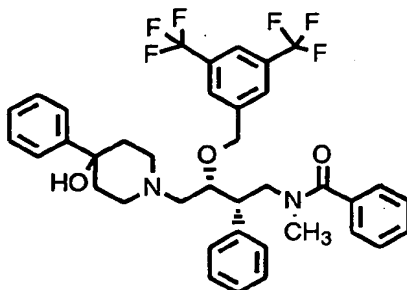
15

Example 21



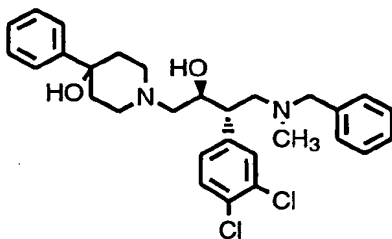
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{38}H_{39}F_6N_2O_3]^+$: 685.2865, found 685.2851

- 23 -

Example 22

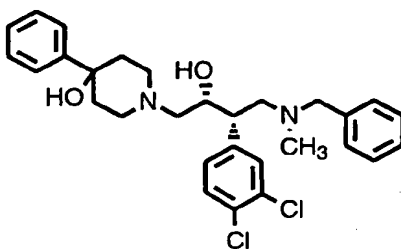
HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{38}H_{39}F_6N_2O_3]^+$: 685.2865, found 685.2864.

- 5 Examples 23 and 24 are prepared from Examples 1 and 2, respectively, by stirring the amide in dry THF with $LiAlH_4$ for 30 min. at $23^\circ C$, partitioning between Et_2O , water and NaOH, removing the aluminum salts by filtration, and filtering through a plug of silica gel.

Example 23

10

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{29}H_{35}Cl_2N_2O_2]^+$: 513.2076, found 513.2069.

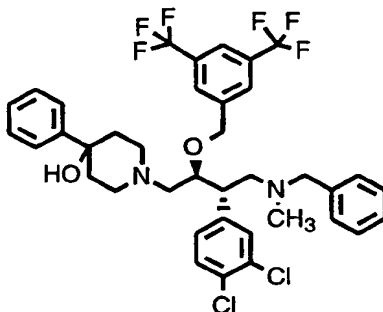
Example 24

- 15 HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{29}H_{35}Cl_2N_2O_2]^+$: 513.2076, found 513.2058.

 Examples 25 and 26 were prepared from Examples 19 and 20, respectively, using a procedure similar to that used for Examples 23 and 24, using borane-dimethyl sulfide as the reductant.

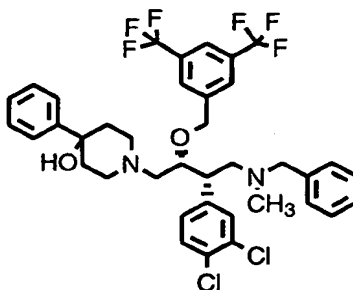
20

- 24 -

Example 25

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{38}H_{39}Cl_2F_6N_2O_2]^+$: 739.2293, found 739.2289.

5

Example 26

HRMS (FAB, $M+H^+$): m/e calc'd for $[C_{38}H_{39}Cl_2F_6N_2O_2]^+$: 739.2293, found 739.2280.

10

The following formulations exemplify some of the dosage forms of this invention. In each, the term "active compound" refers to a compound of formula I.

EXAMPLE A**Tablets**

| <u>No.</u> | <u>Ingredient</u> | <u>mg/tablet</u> | <u>mg/tablet</u> |
|------------|--|------------------|------------------|
| 1 | Active Compound | 100 | 500 |
| 2 | Lactose USP | 122 | 113 |
| 3 | Corn Starch, Food Grade, as a 10% paste in Purified Water | 30 | 40 |
| 4 | Corn Starch, Food Grade | 45 | 40 |
| 5 | Magnesium Stearate | <u>3</u> | <u>7</u> |
| | Total | 300 | 700 |

15

Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1 and 2 in suitable mixer for 10-15 minutes. Granulate the mixture with Item No. 3. Mill the damp granules through a

- 25 -

coarse screen (e.g., 1/4", 0.63 cm) if necessary. Dry the damp granules. Screen the dried granules if necessary and mix with Item No. 4 and mix for 10-15 minutes. Add Item No. 5 and mix for 1-3 minutes. Compress the mixture to appropriate size and weight on a suitable tablet machine.

5

EXAMPLE B**Capsules**

| <u>No.</u> | <u>Ingredient</u> | <u>mg/tablet</u> | <u>mg/tablet</u> |
|------------|-------------------------|------------------|------------------|
| 1 | Active Compound | 100 | 500 |
| 2 | Lactose USP | 106 | 123 |
| 3 | Corn Starch, Food Grade | 40 | 70 |
| 4 | Magnesium Stearate NF | <u>4</u> | <u>7</u> |
| | Total | 250 | 700 |

Method of Manufacture

Mix Item Nos. 1, 2 and 3 in a suitable blender for 10-15 minutes. Add Item No. 4 and mix for 1-3 minutes. Fill the mixture into suitable two-piece hard gelatin capsules on a suitable encapsulating machine.

10

EXAMPLE C**Sterile Powder for Injection**

| <u>Ingredient</u> | <u>mg/vial</u> | <u>mg/vial</u> |
|-----------------------|----------------|----------------|
| Active sterile powder | 100 | 500 |

For reconstitution add sterile water for injection or bacteriostatic water for injection.

15

The *in vitro* and *in vivo* activity of the compounds of formula I can be determined by the following procedures.

In vitro procedure to identify NK₁ activity

20

Test compounds are evaluated for their ability to inhibit the activity of the NK₁ agonist Substance P on the isolated guinea pig vas deferens. Freshly cut vas deferens are removed from male Hartley guinea pigs (230-350g) and suspended in 25 ml tissue baths containing Krebs's Henseleit solution warmed to 37°C and constantly aerated with 95% O₂ and 5% CO₂. Tissues are adjusted to 0.5 g and allowed to equilibrate for a period of 30 minutes. The vas deferens are exposed to an electrical field stimulation (Grass S48 Stimulator) every 60 seconds at an intensity that will cause the tissue to contract 80% of its maximum capacity. All responses are recorded isometrically by means of a Grass force

25

displacement transducer (FT03) and Harvard electronic recorder. Substance P potentiates the electrical field stimulated-induced contractions of the guinea pig vas deferens. In unpaired studies, all tissues (control or drug treated) are exposed to cumulative concentrations of Substance P (1×10^{-10} M - 7×10^{-7} M). Single log-concentrations of the test compounds are given to separate tissues and allowed to equilibrate for 30 minutes before a Substance P concentration-response curve is generated. At least 5 separate tissues are used for each control and individual drug-concentration for every drug assay.

Inhibition of the Substance P is demonstrated by a rightward shift of its concentration-response curve. These shifts are used to determine the pA_2 value, which is defined as the negative log of the molar concentration of the inhibitor which would require that twice as much agonist be used to elicit a chosen response. This value is used to determine relative antagonist potency.

Isolated Hamster Trachea NK₂ Assay

General methodology and characterization of hamster trachea responses to neurokinin agonists as providing an NK₂ monoreceptor assay is found in C.A. Maggi, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 166 (1989) 435 and J.L. Ellis, et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 267 (1993) 95.

Continuous isometric tension monitoring is achieved with Grass FT-03 force displacement transducers connected to Buxco Electronics preamplifiers built into a Graphtec Linearcorder Model WR 3310.

Male Charles River LAK:LVG (SYR) hamsters, 100-200 g fed weight, are stunned by a sharp blow to the head, loss of corneal reflex is assured, the hamsters are sacrificed by thoractomy and cutting the heart. Cervical trachea segments are removed to room temperature Krebs buffer, pH 7.4, aerated with 95% O₂ - 5% CO₂ gas and cleaned of adhering tissue. The segments are cut into two 3-4 mm long ring segments. Tracheal rings are suspended from transducers and anchored in 15.0 ml water jacketed organ baths by means of stainless steel hooks and 6-0 silk. Baths are filled with Krebs buffer, pH 7.4, maintained at 37°C and continuously aerated with 95% O₂ - 5% CO₂ gas. Tracheal rings are placed under 1.0 g initial tension and allowed a 90 min equilibration period with four 1 μ M NKA challenge, wash and recovery cycles at 20 min intervals. 30 min vehicle pretreatment is followed by cumulative additions

- 27 -

of rising doses of NKA (3 nM - 1 μ M final concentration, 5 min intervals between additions). The final NKA response is followed by a 15 min wash and recovery period. 30 min pretreatment with a test compound or its vehicle is followed by cumulative additions of rising doses of NKA (3 nM - 10 μ M final concentration if necessary, 5 min intervals between additions). The final NKA response is followed by a 1 mM carbachol challenge to obtain a maximal tension response in each tissue.

Tissue responses to NKA are recorded as positive pen displacements over baseline and converted to grams tension by comparison to standard weights. Responses are normalized as a % of the maximal tissue tension. ED₅₀'s are calculated for NKA from the control and treated NKA dose responses and compared. Test compounds resulting in an agonist dose ratio ≥ 2 at a screening concentration of 1 μ M (i.e. $pA_2 \geq 6.0$) are considered actives. Further dose response data is obtained for actives so that an apparent pA_2 estimate can be calculated. pA_2 is calculated either by estimation of K_i as described by Furchgott (where $pA_2 = -\log K_i$, R.F. Furchgott, *Pharm. Rev.* 7 [1995] 183) or by Shild Plot Analysis (O. Arunlakshana & H.O. Shild, *Br. J. Pharmacol.* 14[1959] 48) if the data is sufficient.

Effect of NK₁ Antagonists on Substance P-Induced Airway Microvascular Leakage in Guinea Pigs

Studies are performed on male Hartley guinea pigs ranging in weight from 400-650 g. The animals are given food and water *ad libitum*. The animals are anesthetized by intraperitoneal injection of dialurethane (containing 0.1 g/ml diallylbarbituric acid, 0.4 g/ml ethylurea and 0.4 g/ml urethane). The trachea is cannulated just below the larynx and the animals are ventilated ($V_T = 4$ ml, $f = 45$ breaths/min) with a Harvard rodent respirator. The jugular vein is cannulated for the injection of drugs.

The Evans blue dye technique (Danko, G. et al., *Pharmacol. Commun.*, 1, 203-209, 1992) is used to measure airway microvascular leakage (AML). Evans blue (30 mg/kg) is injected intravenously, followed 1 min later by i.v. injection of substance P (10 μ g/kg). Five min later, the thorax is opened and a blunt-ended 13-gauge needle passed into the aorta. An incision is made in the right atrium and blood is expelled by flushing 100 ml of saline through the aortic catheter. The lungs and trachea are removed en-bloc and the trachea and bronchi are then blotted

dry with filter paper and weighed. Evans blue is extracted by incubation of the tissue at 37°C for 18 hr in 2 ml of formamide in stoppered tubes. The absorbance of the formamide extracts of dye is measured at 620 nm. The amount of dye is calculated by interpolation from a standard curve of Evans blue in the range 0.5-10 µg/ml in formamide. The dye concentration is expressed as ng dye per mg tissue wet weight. Test compounds were suspended in cyclodextran vehicle and given i.v. 5 min before substance P.

Measurement of NK₂ Activity In Vivo

Male Hartley guinea pigs (400-500 gm) with ad lib. access to food and water are anesthetized with an intraperitoneal injection of 0.9 ml/kg dialurethane (containing 0.1 g/ml diallylbarbituric acid, 0.4 g/ml ethylurea and 0.4 g/ml urethane). After induction of a surgical plane of anesthesia, tracheal, esophageal and jugular venous cannulae are implanted to facilitate mechanical respiration, measurement of esophageal pressure and administration of drugs, respectively.

The guinea pigs are placed inside a whole body plethysmograph and the catheters connected to outlet ports in the plethysmograph wall. Airflow is measured using a differential pressure transducer (Validyne, Northridge CA, model MP45-1, range ± 2 cmH₂O) which measures the pressure across a wire mesh screen that covers a 1 inch hole in the wall of the plethysmograph. The airflow signal is electrically integrated to a signal proportional to volume. Transpulmonary pressure is measured as the pressure difference between the trachea and the esophagus using a differential pressure transducer (Validyne, Northridge, CA, model MP45-1, range ± 20 cm H₂O). The volume, airflow and transpulmonary pressure signals are monitored by means of a pulmonary analysis computer (Buxco Electronics, Sharon, CT, model 6) and used for the derivation of pulmonary resistance (R_L) and dynamic lung compliance (C_{Dyn}).

Bronchoconstriction Due to NKA

Increasing iv doses of NKA are administered at half log (0.01-3 µg/kg) intervals allowing recovery to baseline pulmonary mechanics between each dose. Peak bronchoconstriction occurs within 30 seconds after each dose of agonist. The dose response is stopped when C_{Dyn} is reduced 80-90% from baseline. One dose-response to NKA is performed in each animal. Test compounds are suspended in

- 29 -

cyclodextran vehicle and given i.v. 5 min before the initiation of the NKA dose response.

For each animal, dose response curves to NKA are constructed by plotting the percent increase in R_L or decrease in C_{Dyn} against log dose of agonist. The doses of NKA that increased R_L by 100% (R_L100) or decreased C_{Dyn} by 40% ($C_{Dyn}40$) from baseline values are obtained by log-linear interpolation of the dose response curves.

Neurokinin Receptor Binding Assay(s)

Chinese Hamster ovary (CHO) cells transfected with the coding regions for the human neurokinin 1 (NK1) of the human neurokinin 2 (NK2) receptors are grown in Dulbecco's minimal essential medium supplemented with 10% fetal calf serum, 0.1 mM non-essential amino acids, 2 mM glutamine, 100units/ml of penicillin and streptomycin, and 0.8 mg of G418/ml at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂.

Cells are detached from T-175 flasks with a sterile solution containing 5mM EDTA in phosphate buffered saline. Cells are harvested by centrifugation and washed in RPMI media at 40°C for 5 minutes. The pellet is resuspended in Tris-HCl (pH7.4) containing 1 uM phsphoramidon and 4 ug/ml of chymostatin at a cell density of 30×10^6 cells/ml. The suspension is then homogenized in a Brinkman Polytron (setting 5) for 30-45 seconds. The homogenate is centrifuged at $800 \times g$ for 5 min at 4°C to collect unbroken cells and nuclei. The supernatant is centrifuged in a Sorvall RC5C at 19,000 rpm ($44,00 \times g$) for 30 min at 4°C. The pellet is resuspended, an aliquot is removed for a protein determination (BCA) and washed again. The resulting pellet is stored at -80°C.

To assay receptor binding, 50 μ l of [³H]-Substance P (9-Sar, 11-Met [02]) (specific activity 41 Ci/mmol) (Dupont-NEN) (0.8 nM for the NK-1 assay) or [³H]-Neurokinin A (specific activity 114 Ci/ mmole) (Zenca) (1.0 nM for the NK-2 assay) is added to tubes containing buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7.4) with 1 mM MnCl₂ and 0.2% Bovine Serum Albumin) and either DMSO or test compound. Binding is initiated by the addition of 100 μ l of membrane (10-20 μ g) containing the human NK-1 or NK-2 receptor in a final volume of 200 μ l. After 40 minutes at room temperature, the reaction is stopped by rapid filtration onto Whatman GF/C filters which have been presoaked in 0.3% polyethylenimine. Filters are washed 2 times with 3 ml of 50 mM Tris-HCl (pH7.4). Filters are added to 6 mls of Ready-Safe liquid scintillation cocktail and quantified by liquid scintillation

- 30 -

spectrometry in a LKB 1219 RackBeta counter. Non-specific binding is determined by the addition of either 1 μ M of CP-99994 (NK-1) or 1 μ M SR-48968 (NK-2) (both synthesized by the chemistry department of Schering-Plough Research Institute). IC₅₀ values are determined from competition
5 binding curves and Ki values are determined according to Cheng and Prusoff using the experimentally determined value of 0.8 nM for the NK-1 receptor and 2.4 nM for the NK-2 receptor.

% Inhibition is the difference between the percent of maximum specific binding (MSB) and 100%. The percent of MSB is
10 defined by the following equation, wherein "dpm" is disintegrations per minute:

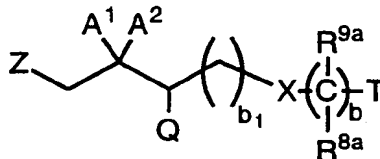
$$\% \text{ MSB} = \frac{(\text{dpm of unknown}) - (\text{dpm of nonspecific binding})}{(\text{dpm of total binding}) - (\text{dpm of nonspecific binding})} \times 100$$

It will be recognized that compounds of formula I exhibit NK₁, NK₂ and/or NK₃ antagonist activity to varying degrees, e.g., certain
15 compounds have strong NK₁ antagonist activity, but weaker NK₂ and NK₃ antagonist activity, while others are strong NK₂ antagonists, but weaker NK₁ and NK₃ antagonists. While compounds with approximate equipotency are preferred, it is also within the scope of this invention to use compounds of with unequal NK₁/NK₂/NK₃ antagonist activity when
20 clinically appropriate.

Using the test procedures described above, compounds of the present invention exhibit a range of activity: percent inhibition at a dosage of 1 μ M ranges from about 1 to about 81% inhibition of NK₁ and/or about 1 to about 96% inhibition of NK₂. Preferred are compounds
25 exhibiting greater than about 50% inhibition of NK₁ and about 1 to about 96% inhibition of NK₂; also preferred are compounds exhibiting about 1 to about 81% inhibition of NK₁ and greater than about 50% inhibition of NK₂. Also preferred are compounds exhibiting greater than about 50 % inhibition of NK₁ and greater than about 50% inhibition of NK₂; of those
30 compounds, more preferred are compounds exhibiting greater than about 75% inhibition of NK₁ and greater then about 75% inhibition of NK₂.

We claim:

1. A compound represented by the structural formula



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A¹ is -CH₂R⁶, -OR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -S(O)_eR¹³, -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-OR⁶, -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷) or -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-S(O)_eR¹³ and A² is H, or A¹ and A² together are =O, =C(R⁶)(R⁷), =NOR⁶ or =S;

- Q is R⁵-phenyl, R⁵-naphthyl, -SR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -OR⁶ or
 10 R⁵-heteroaryl;
 T is H, R⁴-aryl, R⁴-heterocycloalkyl, R⁴-heteroaryl, R⁴-cycloalkyl or R¹⁰-bridged cycloalkyl;

b is 0, 1 or 2;

b₁ is 1 or 2;

- 15 X is a bond, -C(O)-, -O-, -NR⁶-, -S(O)_e-, -N(R⁶)C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)NR⁶-, -OC(=S)NR⁶-, -N(R⁶)C(=S)O-, -C(=NOR⁶)-, -S(O)₂N(R⁶)-, -N(R⁶)S(O)₂-, -N(R⁶)C(O)O- or -OC(O)-;

- R⁴ and R⁵ are independently 1-3 substituents independently
 selected from the group consisting of H, halogeno, -OR⁶, -OC(O)R⁶,
 20 -OC(O)N(R⁶)(R⁷), -N(R⁶)(R⁷), C₁₋₆ alkyl, -CF₃, -C₂F₅, -COR⁶, -CO₂R⁶,
 -CON(R⁶)(R⁷), -S(O)_eR¹³, -CN, -OCF₃, -NR⁶CO₂R¹⁶, -NR⁶COR⁷,
 -NR⁸CON(R⁶)(R⁷), R¹⁵-phenyl, R¹⁵-benzyl, NO₂, -N(R⁶)S(O)₂R¹³ or
 -S(O)₂N(R⁶)(R⁷); or adjacent R⁴ substituents or adjacent R⁵ substituents
 can form a -O-CH₂-O- group; and R⁴ can also be R¹⁵-heteroaryl;

- 25 R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, and R¹³ are independently selected from the
 group consisting of H, C₁₋₆ alkyl, C₂-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₆ alkoxy-C₁-C₆
 alkyl, R¹⁵-phenyl, and R¹⁵-benzyl; or R⁶ and R⁷, together with the
 nitrogen to which they are attached, form a ring of 5 to 6 members,
 wherein 0, 1 or 2 ring members are selected from the group consisting of
 30 -O-, -S- and -N(R¹⁹)-

R⁹ and R^{9a} are independently selected from the group consisting of
 R⁶ and -OR⁶, provided that when R⁹ is OH, X is a bond, -C(O)-,
 -N(R⁶)C(O)- or -C(=NOR⁶)-

- 32 -

R¹⁰ is independently selected from the group consisting of H and C₁₋₆ alkyl;

R¹⁵ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, halogeno,
 5 -CF₃, -C₂F₅, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -S(O)_eR¹⁰, -CN,
 -N(R¹⁰)COR¹⁰, -N(R¹⁰)CON(R¹⁰)₂ and -NO₂;

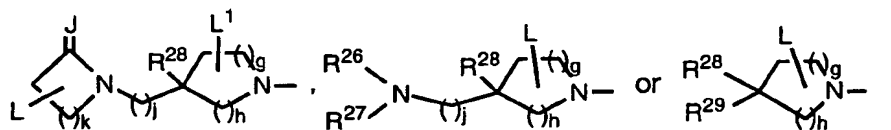
R¹⁶ is C₁₋₆ alkyl, R¹⁵-phenyl or R¹⁵-benzyl;

R¹⁹ is H, C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R¹⁰)₂, -CO₂R¹⁰, -(C(R⁸)(R⁹))_f-
 CO₂R¹⁰ or -(C(R⁸)(R⁹))_u-C(O)N(R¹⁰)₂;

10 f is 1-6;

u is 0-6;

Z is



f is 1-6;

15 g and j are independently 0-3;

h and k are independently 1-4, provided the sum of h and g is 1-7;

J is two hydrogen atoms, =O, =S, =NR⁹ or =NOR⁶;

L and L¹ are independently selected from the group consisting of H,
 C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkenyl, -CH₂-cycloalkyl, R¹⁵-benzyl, R¹⁵-heteroaryl,
 20 -C(O)R⁶, -(CH₂)_m-OR⁶, -(CH₂)_m-N(R⁶)(R⁷), -(CH₂)_m-C(O)-OR⁶ and
 -(CH₂)_m-C(O)N(R⁶)(R⁷);

m is 0 to 4, provided that when j is 0, m is 1-4;

R²⁵ is H, C₁₋₆ alkyl, -CN, R¹⁵-phenyl or R¹⁵-benzyl;

R²⁶ and R²⁷ are independently selected from the group consisting
 25 of H, C₁₋₆ alkyl, R⁴-aryl and R⁴-heteroaryl; or R²⁶ is H, C₁₋₆ alkyl, R⁴-
 aryl or R⁴-heteroaryl, and R²⁷ is -C(O)R⁶, -C(O)-N(R⁶)(R⁷), -C(O)(R⁴-aryl),
 -C(O)(R⁴-heteroaryl), -SO₂R¹³ or -SO₂-(R⁴-aryl);

R²⁸ is H, -(C(R⁶)(R¹⁹))_t-G or -(C(R⁶)(R⁷))_v-G²;

t and v are 0, 1, 2 or 3, provided that when j is 0, t is 1, 2 or 3;

30 R²⁹ is H, C₁₋₆ alkyl, -C(R¹⁰)₂S(O)_eR⁶, R⁴-phenyl or R⁴-heteroaryl;

G is H, R⁴-aryl, R⁴-hetero-cycloalkyl, R⁴-heteroaryl, R⁴-cycloalkyl,
 -OR⁶, -N(R⁶)(R⁷), -COR⁶, -CO₂R⁶, -CON(R⁷)(R⁹), -S(O)_eR¹³,
 -NR⁶CO₂R¹⁶, -NR⁶COR⁷, -NR⁸CON(R⁶)(R⁷), -N(R⁶)S(O)₂R¹³,
 -S(O)₂N(R⁶)(R⁷), -OC(O)R⁶, -OC(O)N(R⁶)(R⁷), -C(=NOR⁸)N(R⁶)(R⁷),
 35 -C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷), -N(R⁸)C(=NR²⁵)N(R⁶)(R⁷), -CN, -C(O)N(R⁶)OR⁷ or

- 33 -

-C(O)N(R⁹)-(R⁴-heteroaryl), provided that when n is 1 and u is 0, or when R⁹ is -OR⁶, G is not -OH or -N(R⁶)(R⁷); and

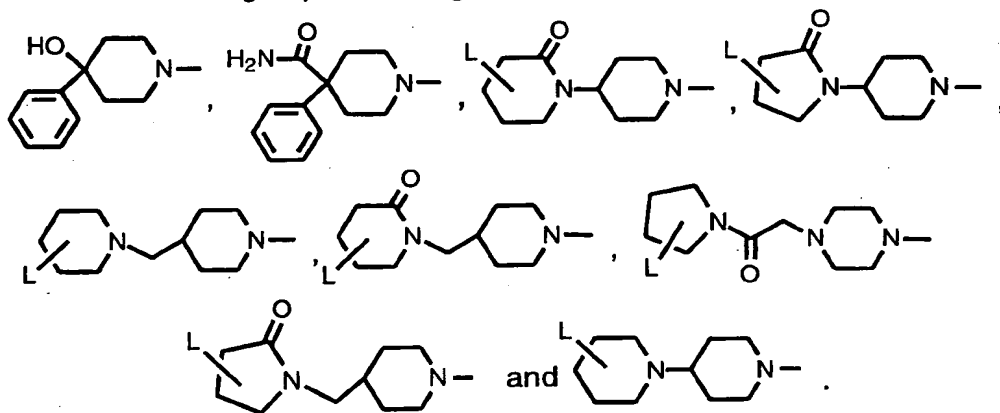
G² is R⁴-aryl, R⁴-heterocycloalkyl, R⁴-heteroaryl, R⁴-cycloalkyl, -COR⁶, -CO₂R¹⁶, -S(O)₂N(R⁶)(R⁷) or -CON(R⁶)(R⁷).

5

2. A compound of claim 1 wherein X is -O-, -NR⁶-, -N(R⁶)C(O)-, -OC(O)NR⁶- or -N(R⁶)C(O)O-.

10 3. A compound of any of claims 1 or 2 wherein A¹ is -OR⁶-, -N(R⁶)(R⁷), -S(O)_eR¹³ or -(C(R⁶)(R⁷))₁₋₆-N(R⁶)(R⁷) and A² is H; or A¹ and A² together are =O, =C(R⁶)(R⁷) or =NOR⁶.

15 4. A compound of any of claims 1, 2 or 3 wherein T is R⁴-aryl or R⁴-heteroaryl; Q is R⁵ phenyl, R⁵-naphthyl or R⁵-heteroaryl; and Z is selected from the group consisting of:



20 5. A compound of any of claims 1, 2, 3 or 4 wherein b is 0 or 1; b₁ is 1; X is -NR⁶- or -N(R⁶)C(O)-; R^{8a} and R^{9a} are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyalkyl and alkoxyalkyl; T is phenyl substituted by two substituents selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, halogeno, -CF₃ and C₁-C₆ alkoxy; and Q is phenyl di-substituted by halogeno, naphthyl or benzothienyl.

25

6. A compound of claim 1 which is

N-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-*N*-methyl benzamide;

- 34 -

- N*-[3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-2-(4-methoxyphenyl)butyl]-*N*-methyl benzamide;
- N*-[3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-2-phenylbutyl]-*N*-methyl benzamide;
- 5 *N*-[2-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-*N*-methyl benzamide;
- N*-[3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-2-(4-methylphenyl)butyl]-*N*-methyl benzamide;
- 10 1,1-dimethylethyl-[2-(3,4-dichlorophenyl)-3-hydroxy-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]carbamate;
- 1,1-dimethylethyl-[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-3-methoxybutyl]carbamate;
- N*-[2-(4-chlorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-3-methoxybutyl]-*N*-methyl benzamide;
- 15 *N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-methoxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-3-methoxybutyl]-*N*-methyl benzamide;
- N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-3-oxobutyl]-*N*-methylbenzamide;
- N*-[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-3-(methoxyimino)butyl]-*N*-methylbenzamide; or
- 20 *N*-[3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]-2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-*N*-methyl benzamide;
- N*-[3-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]-4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-2-phenylbutyl]-*N*-methylbenzamide;
- 25 α -[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-[methyl(phenylmethyl)amino]ethyl]-4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidineethanol; or
- 1-[2-[[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]-3-(3,4-dichlorophenyl)-4-[methyl(phenylmethyl)amino]butyl]-4-phenyl-4-piperidinol.

30

7. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of any of claims 1, 2, 3, 4, 5 or 6 in a pharmaceutically acceptable carrier.
- 35 8. A method of preparing a composition of claim 7 comprising admixing a compound of any of claims 1 to 6 with pharmaceutically acceptable carrier.

- 35 -

9. The use of a compound of any of claims 1 to 6 for the preparation of a medicament for the treatment of asthma, cough, bronchospasm, central nervous system diseases, inflammatory diseases and gastrointestinal disorders.

10. A method of treating asthma, cough, bronchospasm, central nervous system diseases, inflammatory diseases and gastrointestinal disorders comprising administering an effective amount of a compound of any of claims 1 to 6 to a mammal in need of such treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 96/16822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/52 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 474 561 A (SANOFI SA) 11 March 1992 see the whole document & US 5 350 852 A cited in the application --- | 1-10 |
| X | WO 94 29309 A (MERCK & CO INC ;MACCOSS MALCOLM (US); MILLS SANDER G (US); SHAH SH) 22 December 1994 cited in the application see the whole document ----- | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- * 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 1997

Date of mailing of the international search report

27.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.

PCT/US 96/16822

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds or compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
Claims searched completely: 5, 6
Claims searched incompletely: 1-4, 7-10

see next sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 96/ 16822

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

The subject matter of the present application is so broad that a complete search is not possible on economic grounds (see Guidelines for Examination in the EPO, Part B, Chapter III, 2). Therefore the search has been based on the examples and the claims as indicated (see Rule 45 EPC).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Application No
PCT/US 96/16822

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0474561 A | 11-03-92 | FR 2666335 A | 06-03-92 |
| | | FR 2678267 A | 31-12-92 |
| | | AU 657272 B | 09-03-95 |
| | | AU 8354291 A | 12-03-92 |
| | | CA 2050639 A | 06-03-92 |
| | | CS 9102724 A | 18-03-92 |
| | | FI 98457 B | 14-03-97 |
| | | HU 9500521 A | 30-10-95 |
| | | IL 99320 A | 31-07-95 |
| | | JP 4261155 A | 17-09-92 |
| | | LT 585 A,B | 27-12-94 |
| | | LV 10606 B | 20-04-96 |
| | | NO 177226 B | 02-05-95 |
| | | NZ 239661 A | 27-06-94 |
| | | PL 167994 B | 30-12-95 |
| | | RU 2070196 C | 10-12-96 |
| | | US 5350852 A | 27-09-94 |
| | | US 5236921 A | 17-08-93 |
| WO 9429309 A | 22-12-94 | AU 7201194 A | 03-01-95 |
| | | CA 2163995 A | 22-12-94 |
| | | EP 0702681 A | 27-03-96 |
| | | HR 940337 A | 30-04-97 |
| | | JP 8511522 T | 03-12-96 |
| | | ZA 9403946 A | 20-01-95 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.